

**Untersuchungen über den Austausch
von freien Aminosäuren und Harnstoff
zwischen Blut
und Zentralnervensystem**

Bernard Miller

1965

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Dr. G. Bodechtel

Untersuchungen über den Austausch von freien Aminosäuren und Harnstoff zwischen Blut und Zentralnervensystem

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin verfaßt
und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Bernard Miller

aus Kaiserswalde

München 1965

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv.Do. Dr. H.G.Knauff
Mitberichterstatter:	Prof. Dr.Dr. G.Bodechtel
Dekan:	Prof. Dr. R.Zenker

Tag der mündlichen Prüfung: 7. Dezember 1965



I N H A L T

E i n l e i t u n g	4
M e t h o d i k	
1. Gewinnung des Materials	7
2. Aufarbeitung des Blutes	7
3. Elutionschromatographie	
a) Apparatur	8
b) Vorgehen bei der Analyse	10
c) Zusammensetzung der verwendeten Lösungen ..	11
4. Methodische Fehlerbreite	12
5. Auswertung der Analysenergebnisse	14
K r a n k e n g u t	17
E r g e b n i s s e	18
K a s u i s t i k	24
D i s k u s s i o n	30
Zusammenfassung	37
Literaturverzeichnis	39
Tabellen	50

E I N L E I T U N G

Voraussetzung für die bilanzmäßige Erfassung des Aminosäurestoffwechsels einzelner Organe ist die Möglichkeit, Aminosäuregemische in biologischen Flüssigkeiten sowohl qualitativ aufzuschlüsseln als auch die Einzelsubstanzen quantitativ mit hinreichender Genauigkeit bestimmen zu können. Bereits Anfang der fünfziger Jahre konnten MOORE und STEIN (78,79) ein elutionschromatographisches Verfahren entwickeln, das Gemische von mehr als 50 Aminosäuren und Peptiden zu trennen und die einzelnen Komponenten quantitativ zu bestimmen erlaubte. Doch erst die weitgehende Automatisierung des aufwendigen und zeitraubenden Analysenganges durch SPACKMAN, STEIN und MOORE (77,105) gestattete die Anwendung der neuen Methode in der Klinik. Gleichzeitig konnte die Präzision der Analysen erhöht werden. HANNIG (42) hat in Deutschland ein eigenes, ebenfalls automatisch arbeitendes Gerät entwickelt, das KNAUFF und Mitarb. (59,60,62) erstmals zur Analyse von freien Aminosäuren in biologischen Flüssigkeiten anwandten. Die dort gewonnenen methodischen Voraussetzungen ermöglichten die Untersuchung der Aminosäurebilanz des menschlichen Gehirns mittels arteriovenöser Differenzen (57). Das Zentralnervensystem bot sich an, da in der II. Medizinischen Klinik der Universität München die erforderlichen arteriellen und venösen Blutproben im Rahmen diagnostischer Eingriffe routinemäßig gewonnen wurden. *

Der Vorteil der Stoffwechseluntersuchung am intakten Organ in situ mittels arterio-venöser Differenzen liegt darin, daß weitgehend natürliche Bedingungen vorliegen und kein direkter Eingriff am System der Stoffwechselprozesse erfolgt. Andererseits lassen sich dabei grundsätzlich nur Summenänderungen (Bilanzen) beobachten, hingegen nicht intermediäre Stoffwechselabläufe. Bestimmt wird die Substratkonzentration im Blut vor Eintritt in das Organ

*Herrn Priv.-Doz. Dr. U. Gottstein (jetzt Oberarzt an der Med. Klinik der Universität Kiel) danke ich für die Überlassung der Blutproben und der Werte für die Hirndurchblutung sowie die arteriovenösen Sauerstoffdifferenzen.

und nach Verlassen des Organs; das Schicksal dieser Substanzen innerhalb der Zelle und deren chemisches Verhalten ist hingegen der Beobachtung entzogen.

Seit der Einführung der Stickoxydulmethode von KETY und SCHMIDT (51,52), die die Durchblutungsgröße des Gehirns exakt zu bestimmen gestattet, wurde für verschiedenste Substanzen neben der hirnarteriovenösen Differenz auch die cerebrale Utilisationsrate bestimmt, so zunächst für Sauerstoff und Kohlensäure, später auch für Glukose, verschiedene Zwischenprodukte des Tricarbonsäurecyclus, Milchsäure und andere Stoffe (23,37,39,41,44,93,96). Die Untersuchung des Aminosäurestoffwechsels war auf diese Weise bisher nicht möglich, da die zur Aminosäurebestimmung verfügbaren Meßmethoden nicht ausreichten, um kleine Differenzen zu erfassen.

Die bisherigen Kenntnisse über die Aminosäureaufnahmen des Gehirns wurden meist mit indirekten Methoden und unter unphysiologischen Verhältnissen gewonnen und sind daher noch sehr unzureichend (76,111). Gewöhnlich ging man so vor, daß man bei Tieren durch Zufuhr großer Mengen einer bestimmten Aminosäure den Blutspiegel stark erhöhte und dann untersuchte, ob die Konzentration dieser Aminosäure auch im Gehirn zunahm (28,45,47,91,99,106,108). Aus dem unterschiedlichen Verhalten der verschiedenen Aminosäuren schloß man dann auf Unterschiede in ihrer Permeierbarkeit durch die Bluthirnschranke. Da für die Endkonzentration im Gehirn jedoch auch die Speicherungsfähigkeit der Hirnzelle, der Effekt des intermediären Gehirnstoffwechsels, die Konzentration der übrigen Aminosäuren und andere Faktoren maßgebend sind, konnten auf diese Weise nur sehr begrenzte Kenntnisse gewonnen werden. Mit C^{14} -markierten Aminosäuren stellten IAJTHA und Mitarb. (66-69) fest, daß z.B. Leucin, Lysin und Glutaminsäure des Blutplasmas rasch gegen die entsprechenden Substanzen des Gehirns ausgetauscht werden. Die Gesamtkonzentration dieser Stoffe im Gehirn konnte jedoch auch durch beträchtliche Erhöhung des Plasmaspiegels nicht gesteigert werden. Die "Bluthirnschranke" schien danach zwar die Gesamtzufuhr,

nicht aber den schnellen Austausch dieser Aminosäuren zwischen Blut und Gehirn zu beschränken (67,70). Für eine Reihe anderer Substanzen ergab sich ebenfalls ein lebhafter Austausch zwischen Hirn und Plasma, ohne daß dabei eine konstante Aufnahme oder Abgabe beobachtet wurde (19).

Bestimmungen von arteriovenösen Differenzen oder Utilisationsraten einzelner Aminosäuren wurden am Gehirn bisher nur für Glutaminsäure und Glutamin durchgeführt (2). Dabei ergab sich jedoch kein klares Bild. Da das Gehirn ein Organ mit lebhaftem Stoffwechsel ist, auch für Aminosäuren, und seine Enzymausstattung die verschiedenen Einzelaminosäuren ineinander zu überführen erlaubt, ist die Bestimmung einer einzigen individuellen Aminosäure unzureichend. Über die Gesamt-Aminosäure-Bilanz des Gehirns läßt sich damit nur wenig aussagen.

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit war, die Beteiligung möglichst vieler individueller Aminosäuren am Gehirnstoffwechsel simultan zu erfassen. Dabei mußte zunächst geklärt werden, ob und für welche Aminosäuren überhaupt signifikante arteriovenöse Differenzen meßbar sind. Ferner war zu prüfen, ob eine Relation zwischen Aminosäureaufnahme bzw. -abgabe und Durchblutung oder Sauerstoffverbrauch dieses Organs besteht. Schließlich interessierte, ob Aufnahmen oder Abgaben der verschiedenen Einzelaminosäuren miteinander in Korrelation stehen.

Da sich methodisch die Möglichkeit ergab, im gleichen Arbeitsgang neben den Aminosäuren auch den Harnstoff quantitativ zu bestimmen, wurde die arteriovenöse Differenz stets auch für diese Substanz ermittelt. Die Harnstoffdifferenzen müssen jedoch unabhängig von den Aminosäuredifferenzen betrachtet werden. Die Plasmakonzentration an Harnstoff übersteigt diejenige der einzelnen Aminosäuren um das 10 - 20fache. Ein Anstieg oder ein Absinken der Harnstoffkonzentration im Jugularvenenblut kann

daher nur teilweise Folge komplementärer Konzentrationsänderungen freier Aminosäuren sein. Strenge Korrelationen sind nicht zu erwarten.

M E T H O D I K

1. GEWINNUNG DES MATERIALS

Das zur Bestimmung der arteriovenösen Aminosäuredifferenzen des Gehirns benötigte venöse Blut wurde mittels einer mit Thrombocid benetzten Spritze aus dem direkt punktierten Bulbus superior der Vena jugularis interna gewonnen. Das benötigte arterielle Blut wurde ~~simultan~~ aus der Arteria femoralis entnommen. Für eine Bestimmung wurden jeweils 40 ml arterielles bzw. venöses Blut benötigt. Das entnommene Blut wurde sofort nach der Entnahme in die im Eiswasserbad stehenden Zentrifugengläser gefüllt und zur weiteren Aufarbeitung gebracht.

Bei sämtlichen Patienten (außer Fall 3 und 14) wurde die Größe der Hirndurchblutung in ml pro 100 g Gewebe und Minute mit der Stickoxydulmethode von KETY und SCHMIDT (51,52) in der Modifikation von BERNSMIEIER und SIEMONS (7) bestimmt. Gleichzeitig wurden die arteriovenösen Sauerstoffdifferenzen manometrisch nach PETERS und VAN SLYKE(87) gemessen.

2. AUFARBEITUNG DES BLUTES

Das im Eiswasserbad auf etwa 4°C abgekühlte Blut wurde sofort 10 Minuten lang bei 3000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Das überstehende Plasma wurde abpipettiert und mit der vierfachen Menge bei -20°C vorgekühlten Acetons enteiweißt. Dies hat den Vorteil gegenüber anderen Methoden der Enteiweißung, daß gleichzeitig ein großer Teil der

bei der Auftrennung an den Austauschersäulen störenden Salze mit ausgefällt wird. Eiweiß- und Salzniederschlag wurden in der Kühlzentrifuge bei 13000 Umdrehungen pro Minute abzentrifugiert und der Überstand abgegossen. Der verbleibende Niederschlag wurde mit 1/10 des ursprünglichen Plasmavolumens 0.1 n HCl aufgerührt, nochmals mit der oben genannten Menge Aceton versetzt und wiederum in der gleichen Weise abzentrifugiert. Das Aufrühren des Niederschlages mit 0.1 n HCl war erforderlich, da sonst eine größere Menge freier Aminosäuren verloren gegangen wäre. Von OEPEN und OEPEN (85) wurde dies kürzlich bestätigt. Die beiden Überstände wurden vereinigt und das Aceton über einer Brücke im Vakuum ausgetrieben. Die verbleibende wäßrige Lösung wurde zur Entfernung der Lipide dreimal mit dem doppelten Volumen Äther ausgeschüttelt. Die Ätherphasen wurden zusammengeschüttet und dreimal mit Wasser nachgewaschen, um Aminosäureverluste in den Äther (bei einzelnen Substanzen über 5% (63)) zu vermeiden. Anschließend Einengung der vereinigten wäßrigen Phasen im Exsikkator über Phosphorpentoxyd und Natriumhydroxyd-Pastillen zur Trockene. Der Rückstand wurde mit 1/10 des ursprünglichen Plasmavolumens 0.2 n HCl aufgenommen, durch Glasfritte G3 filtriert und in einem verschlossenen Reagenzglaschen im Kühlschrank bei -20°C bis zur Analyse aufbewahrt.

3. ELUTIONSCHROMATOGRAPHIE

a) Apparatur*:

Die Trennung der sauren und neutralen Aminosäuren erfolgte an einer 130cm langen, mit einem sauren Kationenaustauscher (Dowex 50 x 8 oder Amberlite IR-120 oder Amberlite CG-120/III/AS) gefüllten Glassäule von 9mm lichter Weite, die von einem wasserdurchströmten Heizmantel umgeben ist, der eine gleichmäßige Temperatur während des Trennvorganges gewährleistet. Zur Elution dienten zwei saure Citratpuffer von verschiedenem pH-Wert, die von Synchronpumpen

*Hersteller: Dr.Bender u.Dr.Hobein;München,Lindwurmstr. 71-73

nacheinander mit konstanter Geschwindigkeit (30 ml/Std.) durch die Säule gepumpt werden. Die Einschaltung eines Mischgefäßes mit elektromagnetischem Rührwerk zwischen Pufferpumpen und Trennsäule gestattete ein stufenloses Ansteigen des pH-Wertes des ersten Puffers auf den des zweiten. Ein Teil der Versuche wurde an einer 150 cm langen Säule durchgeführt, wobei Puffer mit einem etwas höheren pH-Wert verwendet wurden, um die Elutionszeit nicht zu sehr zu verlängern. Das Austrittsrohr der Säule ist mit einem Kapillarschlauch verbunden, an den sich ein T-Stück anschließt. Durch den einen Schenkel des T-Stückes fließt zu dem Eluat eine hochkonzentrierte gepufferte Ninhydrinlösung, die von einem weiteren Pumpkolben ebenfalls mit konstanter Geschwindigkeit (15 ml/Std.) gefördert wird. Die Eluat-Ninhydrinmischung durchläuft zur Farbentwicklung einen Teflonschlauch, der sich in einem siedenden Wasserbad (bestehend aus Dreihalskolben mit Rückflußkühler und Pilzheizhaube) befindet. Die Länge des Teflonschlau-ches ist so bemessen, daß die Durchlaufzeit des Gemisches 20 Minuten beträgt. Danach passiert die nunmehr angefärbte Lösung die Meßdurchlaufküvette eines automatisch arbeitenden Extinktionschreibers (Elphor-Integraph) mit Filter- wechseleinrichtung, der alle 40 Sekunden einen bei der Wellenlänge $\lambda = 578 \text{ m}\mu$ und einen zweiten bei der Wellenlänge $\lambda = 436 \text{ m}\mu$ gemessenen Extinktionswert auf einen gleichmäßig weiterrückenden Papierstreifen einsticht. Es entstehen zwei übereinander liegende Kurven mit distinkten Gipfeln für die verschiedenen, getrennt eluierten Aminosäuren. Da das Extinktionsmaximum der Ninhydrinfarbe der Aminosäuren und des Harnstoffs bei einer Wellenlänge von $578 \text{ m}\mu$ liegt, haben die mit diesem Filter geschriebenen Kurven die höheren Gipfel. Lediglich die Iminosäuren Prolin und Hydroxyprolin (letztere in biologischen Flüssigkeiten meist nicht vorhanden) haben bei $436 \text{ m}\mu$ ihr Extinktionsmaximum und daher in der mit diesem Filter geschriebenen Kurve höhere Gipfel.

Die Trennung der basischen Aminosäuren, die vom Austauschwer wesentlich fester adsorbiert werden, wurde an einer von HANNIG (42) angegebenen 50cm langen und 6 mm weiten mit Amberlite IRC-50 gefüllten Säule durchgeführt. Zur Elution diente ein neutraler Citratpuffer, den eine vierte Dosierpumpe fördert.

b) Vorgehen bei der Analyse:

Mit einer Präzisionsüberlaufpipette wurden 0,7 ml der zu untersuchenden Lösung zur Bestimmung der sauren und neutralen Aminosäuren auf die 130 cm lange Amberlite-IR-120-Säule aufgetragen und nach dem Einsickern dreimal mit je 1 ml eines stark sauren Citratpuffers (pH 2,2) nachgespült. Anfänglich wurde anschließend die Säule bei 50°C mit einem auf pH 3,1 eingestellten Citratpuffer eluiert. Später erfolgte nach weiterem Ausbau der Methodik unter Verwendung einer 150cm langen Säule zur besseren Auftrennung der Aminosäuren die Elution mit einem Citratpuffer von pH 3,25. Bei einem Teil der Untersuchungen wurde die Elution bei einer Temperatur von 30°C begonnen. Dadurch kann eine Abtrennung des Serins aus dem einheitlichen Gipfel von Glutamin-Asparagin erreicht werden, jedoch besteht die Gefahr, daß gleichzeitig nunmehr Glutaminsäure und Prolin unvollständig getrennt werden, was nur durch subtile Einstellung des Puffers (pH 3,2), der Temperatur und geeignete Wahl des Zeitpunkts von Puffer- und Temperaturwechsel verhindert werden kann. Das Eluat kann während der ersten 1 1/2 Stunden verworfen werden, erst danach wurde die Ninhydrinlösung durch Einkuppeln der entsprechenden Förderpumpe zugesetzt. Als erste Fraktion erscheint dann die Cysteinsäure. Der Pufferwechsel erfolgte bei Verwendung der 130 cm - Säule bei 50°C auf dem Höhepunkt des Prolingipfels etwa 5 - 6 Stunden nach Beginn der Elution, indem die erste Pufferspritze aus- und die zweite mit dem pH 5,1-Puffer eingekuppelt wurde. Bei Verwendung der 150 cm - Säule wurde nach dem Wechsel ein Puffer mit einem pH von 5,3 benutzt. Erfolgte die Analyse mit einer Anfangstemperatur von 30°C, so wurde gleichzeitig mit dem

Pufferwechsel die Temperatur auf 50°C erhöht, wenn der Glutaminsäuregipfel, der dabei erst nach dem Prolingipfel erscheint, seinen Höhepunkt im Extinktionsschreiber erreicht hatte. Nach dem Puffer- und Temperaturwechsel bedurfte der Apparat keiner Wartung mehr, da ihn eine vorher auf diesen Zeitpunkt eingestellte Kontaktuhr nach 8 Stunden automatisch abschaltete. Am folgenden Tage wurde die Trennsäule durch Spülen mit 0,2 n NaOH regeneriert und durch anschließendes Durchlaufenlassen des ersten Elutionspuffers wieder auf sauren pH gebracht. Gleichzeitig wurde an einer zweiten Säule die nächste Analyse durchgeführt.

Zur Analyse der basischen Aminosäuren wurde die 50cm lange Amberlite-IRC-50-Säule in der gleichen Weise wie oben beschrieben beschickt. Die Elution erfolgte bei 33°C mit einem neutralen Citratpuffer (pH 7.0). Die sauren und neutralen Aminosäuren kommen dabei schon in den ersten 30 Minuten als einheitliche Fraktion. Erst wenn diese die Säule verlassen hatte, wurde dem Eluat Ninhydrin zugeführt, um ein Ausfallen des hochkonzentrierten Farbstoffes im Teflonschlauch zu vermeiden. Bereits nach 35 Minuten erscheint der Gipfel des Histidins als erste basische Aminosäure; nach 4 Stunden ist der gemeinsame Gipfel von Ammoniak und Glutamin als letzte farbgebende Substanzen erschienen. Eine Regeneration der Säule war nicht erforderlich, es genügte das Durchspülen mit pH 7,0-Puffer.

c) Zusammensetzung der verwendeten Lösungen:

Pufferlösungen: 0,2 molar

pH 2,2	105 g Citronensäure-Monohydrat + 42 g NaOH 97% + 80 ml HCl 32% + 5 l Aqua dest.
pH 3,1	210 g Citronensäure-Monohydrat + 83 g NaOH 97% + 135 ml HCl 32% + 10 l Aqua dest. + 50 ml BRIJ 35
pH 5,1	105 g Citronensäure-Monohydrat + 20 ml Eisessig + 47 g NaOH 97% + 136 g Natriumacetat · 3 H ₂ O + 10 l Aqua dest. + 50 ml BRIJ 35
pH 7,0	210 g Citronensäure-Monohydrat + 120 g NaOH 97% + 5 l Aqua dest. + 25 ml BRIJ 35

Das BRIJ 35 muß vor Zugabe zu den Puffern durch Erwärmen auf 100° verflüssigt werden. Die Pufferlösungen wurden durch Aufkochen (etwa 10 Minuten) luftfrei gemacht. Nach dem Aufkochen wurden den Puffern pH 3,1 und pH 5,1 noch je 50 ml Thiodiglykol p.a. zugesetzt. Die noch heißen aufgekochten Puffer wurden mit einer Paraffinölschicht überdeckt und kühl und dunkel aufbewahrt.

Ninhydrin-Reagenz:

50 g Ninhydrin + 1,0 g $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ wurden in einer Mischung aus 625 ml 4 molarem Acetatpuffer pH 5,5 (314,5 g Natriumacetat $\cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ + 62,5 ml Eisessig + Aqua dest. auf 625 ml auffüllen) und 1875 ml Methylglykol (vorher im Vakuum über Eisen- (II)-sulfat unter Stickstoff destilliert) gelöst, durch die zuvor zur Verdrängung der Luft 15 Minuten lang reiner Stickstoff geleitet wurde. Unter Stickstoffatmosphäre wurde das Reagenz sofort mit Paraffinöl überschichtet und anschließend im Kühlschrank bei $+ 4^{\circ}\text{C}$ in dunkler Flasche aufbewahrt.

4. METHODISCHE FEHLERBREITE

Die Analyse des arteriellen und des venösen Blutes eines Patienten wurde jeweils unter den gleichen, mit größter Sorgfalt konstant gehaltenen Bedingungen durchgeführt. Dazu gehörte 1) die Aufarbeitung beider Blutproben durch den selben Untersucher unter Einhaltung jeweils gleicher Mengen der verwendeten Flüssigkeiten, 2) die Analyse des arteriellen und des venösen Blutes stets aufeinanderfolgend auf einundderselben Austauschersäule mit der selben Ninhydrin- und Puffercharge, wobei zum Auftrag auf die Säule jeweils die selbe Präzisionspipette verwendet wurde, 3) die Berechnung der arteriellen und der venösen Werte durch Bezug auf einunddieselbe Testsubstanzanalyse, die mit der selben Puffer- und Ninhydrincharge ausgeführt wurde, 4) die Ausscheidung aller Versuche vor der Berechnung, deren Kurven Unregelmäßigkeiten im Verlauf zeigten, welche auf methodische Mängel während der Analyse hingen.

Die methodische Fehlerbreite des Bestimmungsverfahrens wurde im Laufe der Untersuchungen häufig nachgeprüft. Als Maß diente die Standardabweichung

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

vom Mittelwert einer Reihenbestimmung aus mindestens 5 Einzelanalysen desselben Blutplasmas ausgedrückt in Prozent des Mittelwertes. In Tabelle 1 (S.51) ist sie für alle bestimmten Substanzen angegeben. Sie ist für die einzelnen Stoffe etwas unterschiedlich und hängt hauptsächlich davon ab, ob die betreffende Aminosäure bei der Elutionschromatographie gut von allen anderen Substanzen getrennt werden kann. Dagegen ist sie in weitem Konzentrationsbereich von der durchschnittlichen Plasmakonzentration der betreffenden Aminosäure unabhängig. Erst bei sehr kleinen Plasmakonzentrationen steigt die Fehlerbreite naturgemäß etwas an. Die relativ hohe Fehlerbreite von Glutaminsäure und Glutamin ($\pm 5\%$ bzw. $\pm 7\%$) ist dadurch bedingt, daß Glutaminsäure während der Aufarbeitung des Plasmas in Spuren aus Glutamin entsteht und Glutamin an der beheizten Ionenaustauschersäule in kleinen, aber wechselnden Mengen zu anderen, für uns unbestimmbaren Abbauprodukten zerfällt.

Die Wertangabe für "Glutamin" bezieht sich immer auf die beiden homologen Substanzen Glutamin und Asparagin, die sich chromatographisch gleich verhalten und daher nicht voneinander trennen lassen. Auf vielen Chromatogrammen ist auch Serin nur unvollkommen von diesem Substanzpaar getrennt, sodaß vorgezogen wurde, für die drei Stoffe hier nur einen gemeinsamen Wert anzugeben. Die Wertangabe für Prolin enthält stets eine verschwindende Menge Citrullin, die jedoch bei der Auswertung der bei der Wellenlänge $\lambda = 436 \text{ m}\mu$ geschriebenen Extinktionskurve quantitativ vernachlässigt werden kann.

Die Fehlergrenze der Harnstoffbestimmung war im Verlauf der Untersuchungen nicht ganz konstant. Meistens lag sie bei $\pm 2\%$. Für kurze Zeit war jedoch eine Ninhydrin-Charge in Gebrauch, die die Fehlergrenze für Harnstoff, einer

Substanz, die an sich mit Ninhydrin nur schwach anfärbbar ist, vorübergehend auf 8% ansteigen ließ. Bei der Signifikanzangabe wurde dies berücksichtigt.

5. AUSWERTUNG DER ANALYSENERGEBNISSE

Die mit dem Extinktionsschreiber erhaltenen Kurven wurden ausgezeichnet und mit einem Präzisionsplanimeter ausplanimetriert. Abb. 1 zeigt als Beispiel die übereinander projizierten Extinktionskurven der Plasmaextrakte aus arteriellem und venösem Gehirnblut eines der Patienten. Die Werte für die einzelnen Aminosäurekonzentrationen wurden durch Bezug auf die Planimeterwerte einer auf die gleiche Weise analysierten eingewogenen Testaminosäuremischung berechnet. Voraussetzung für dieses Verfahren ist die strenge Gültigkeit des Lambert-Beer'schen Gesetzes in genügend weitem Konzentrationsbereich, d.h. die Extinktionswerte müssen mit steigender Konzentration linear ansteigen. KNAUFF und SCHABERT (59) haben das für die hier angewandte Methodik nachgewiesen.

Eine Differenz zwischen der arteriellen und der venösen Konzentration einer Aminosäure wurde dann als signifikant angesehen, wenn sie die methodische Fehlerbreite mindestens um das dreifache überstieg.

Als Summe der bestimmten Einzelaminosäuren wurde der "Gesamt- α - Aminostickstoff" rechnerisch ermittelt. Da bei manchen Patienten die eine oder andere Aminosäure infolge technischer Mängel nicht exakt erfaßt und daher bei der Berechnung nicht mit berücksichtigt werden konnte, geben die Werte für den "Gesamtaminostickstoff" nur einen ungefähren Anhalt. Untereinander sind sie nur mit Einschränkung vergleichbar.

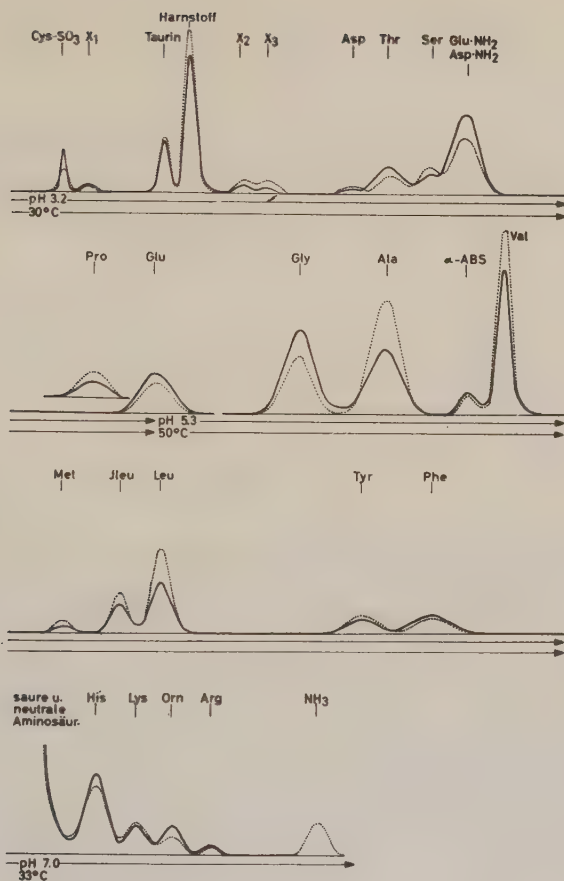


Abb. 1 : Übereinanderprojizierte Extinktionskurven zweier Plasmaextrakte aus arteriellem (ausgezogene Kurve) und venösem (gestrichelte Kurve) Gehirnblut eines der untersuchten Patienten. Beide Kurven wurden bei der Wellenlänge 578 m μ geschrieben. Die bei 436 m μ geschriebene Kurve wurde nur für Prolin eingezeichnet.

Aus der arteriovenösen Aminosäuredifferenz und der jeweiligen Größe der Organdurchblutung wurde als Produkt die Aminosäureaufnahme bzw. -abgabe pro 100 g Gewebe und Minute errechnet.

Um eine Vorstellung von der Größe der Extraktionsrate zu gewinnen, wurde die für die einzelnen Aminosäuren ermittelte arteriovenöse Differenz außerdem in Prozent der jeweiligen arteriellen Konzentration ausgedrückt.

Um exakte Aussagen über eine Korrelation des Aminosäureumsatzes zur Durchblutung oder zur Sauerstoffutilisation des Gehirns machen zu können, wurden die erhaltenen Ergebnisse mit statistischen Methoden überprüft (36). Die für die einzelnen Aminosäuren ermittelten Werte (y) wurden sowohl gegen die Durchblutungsgröße (x_D) als auch gegen den Sauerstoffverbrauch (x_{O_2}) aufgetragen und daraus die Regressionskoeffizienten $b_{(xy)}$ und $b_{(yx)}$ nach den folgenden Formeln berechnet:

$$b_{xy} = \frac{\sum (x - \bar{x})(y - \bar{y})}{\sum (x - \bar{x})^2} \quad b_{yx} = \frac{\sum (x - \bar{x})(y - \bar{y})}{\sum (y - \bar{y})^2}$$

Die Regressionskoeffizienten sind zugleich der Tangens des Steigungswinkels der zugehörigen Regressionsgeraden, die die beiden Funktionen $y(x)$, d.h. Austauschwert als Funktion der Organdurchblutung, und $x(y)$, d.h. Durchblutungsgröße als Funktion des Austauschwertes, graphisch darstellen. Der Schnittpunkt der Regressionsgeraden liegt im Punkte $(\bar{x} ; \bar{y})$. Als geometrisches Mittel der beiden Regressionskoeffizienten läßt sich der Korrelationskoeffizient r bestimmen:

$$r = \sqrt{b_{(xy)} \cdot b_{(yx)}}$$

Er ist zugleich ein Maß für die mathematische Abhängigkeit der beiden Variablen x und y . Sein Wert kann zwischen -1 und $+1$ variieren. Beträgt er -1 oder $+1$, so sind die beiden Veränderlichen total voneinander abhängig und die Regressionsgeraden fallen zusammen. Beträgt er Null, so sind die Veränderlichen voneinander unabhängig; die beiden

Regressionsgeraden stehen dann senkrecht aufeinander und laufen parallel zu den Koordinatenachsen. Mit welcher Signifikanz sich der Korrelationskoeffizient r von Null unterscheidet, d.h. mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Korrelation zwischen den beiden Veränderlichen besteht, wurde anhand der Tabelle S. 61 der Geigy-Tabellen (36) geprüft, wobei gleichzeitig die Zahl n der Beobachtungspaare Berücksichtigung fand.

K R A N K E N G U T

Die vorliegenden Untersuchungen wurden an 25 Patienten der II. Medizinischen Klinik der Universität München durchgeführt, bei denen die Messung der Hirndurchblutung aus diagnostischen Gründen erforderlich war. Die klinischen Diagnosen der Patienten, ihr Alter und Geschlecht, sowie die Laboratoriumsbefunde ihres Bluteiweißbildes sind in Tabelle 2 (S.52) zusammengefaßt. Nur wenige sind als Normalfälle zu bezeichnen. Bei vielen lagen pathologische Veränderungen des Gehirnkreislaufs, Stoffwechselstörungen oder neurologische Erkrankungen mit unbekanntem Einfluß auf den Hirnstoffwechsel vor. Das Material ist dadurch leider etwas uneinheitlich und erschwert die Beurteilung des Normalverhaltens.

ER G E B N I S S E

Folgende Substanzen wurden im arteriellen und hirnvenösen Blut quantitativ bestimmt: α -Aminobuttersäure, Alanin, Arginin, Asparaginsäure, Cysteinsäure, Glutamin, Glutaminsäure, Glycin, Harnstoff, Histidin, Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Ornithin, Phenylalanin, Prolin, Serin, Taurin, Threonin, Tyrosin und Valin.

Die Werte sämtlicher Patienten (in $\mu\text{Mol}/100\text{ ml}$ Plasma) sind in Tabelle 3 (S.53) zusammengefaßt. Übereinander stehen in der ersten Spalte jeweils die arterielle und die venöse Aminosäurekonzentration, daneben in der zweiten Spalte die arteriovenöse Differenz. Die Einzelwerte der verschiedenen Patienten weisen eine beträchtliche individuelle Streuung auf. Für alle Substanzen konnten im Einzelfall sowohl Extraktionen aus dem Blut in das Gehirn als auch Abgaben vom Gehirn an das Blut beobachtet werden. Die Bilanz mußte daher einmal ein positives, das andere Mal ein negatives Vorzeichen bekommen. Signifikante Differenzen, d.h. solche, die die methodische Fehlerbreite um mehr als das Dreifache überstiegen, wurden unterstrichen. Die arteriovenöse Differenz wurde außerdem in Prozent der jeweiligen arteriellen Aminosäurekonzentration ausgedrückt. Diese Werte stehen in Tabelle 3 unter dem Wert für die arteriovenöse Differenz. Die individuelle Streuung dieser Extraktionsraten ist bei manchen Aminosäuren außerordentlich groß. Eine erkennbare Beziehung zwischen ihnen und der Konzentration der Aminosäuren im arteriellen Blut besteht nicht. Aminosäuren, die im Plasma in höherer Konzentration vorkommen, werden aber im allgemeinen vom Gehirn in größerer Absolutmenge aufgenommen als andere, nur in geringer Konzentration vorhandene Stoffe. Gleichzeitig kommen aber auch bei höheren Plasmakonzentrationen Abgaben aus dem Gehirn an das Blut vor.

Die jeweils ermittelte Hirndurchblutung und der cerebrale Sauerstoffverbrauch sind in den beiden oberen Zeilen von Tabelle 4 (S.54) wiedergegeben, beide in $\text{ml}/100\text{ g}$ Hirnge-

webe und Minute . Zwischen Hirndurchblutung und Sauerstoffverbrauch besteht wie zu erwarten eine lineare Beziehung (Abb. 2). Die als Produkt aus der arteriovenösen Differenz und der Hirndurchblutung errechneten Werte für den Aminosäureumsatz pro 100 g Hirngewebe und minute finden sich ebenfalls in der Tabelle 4.

Die aus sämtlichen untersuchten Individuen gebildeten Durchschnittswerte für die aufgenommene oder abgegebene Aminosäuremenge in μMol pro 100 g Hirngewebe und Minute sind in Tabelle 5, Spalte I (S.55) zusammengestellt. Da sich die im Einzelfall beobachteten Aufnahmen und Abgaben teilweise kompensieren, sagen diese Durchschnittswerte aber nur wenig aus. Allenfalls lassen sich daraus gewisse quantitative Tendenzen erkennen.

Zwischen Gehirn und Blut besteht ein dauernder Austausch an freien Aminosäuren. Alle untersuchten Substanzen scheinen ständig in beiden Richtungen die Bluthirnschranke zu passieren, wobei für jede individuelle Aminosäure aber einmal die eine und einmal die andere Richtung bevorzugt werden kann. Die bilanzmäßig als "Aufnahme" oder "Abgabe" erfaßte Aminosäuremenge ist die Differenz dieser, die Bluthirnschranke in beiden Richtungen passierenden Aminosäuremengen. Es erscheint daher sinnvoll, diese Größe auch unter Vernachlässigung des Vorzeichens zu betrachten und als "Aminosäureaustausch" zu definieren. Bei sämtlichen 25 Patienten ergaben sich die als "durchschnittlicher Aminosäureaustausch" in Tabelle 5, Spalte II aufgeführten Werte.

Bei einigen Aminosäuren nimmt die zwischen Blut und Gewebe ausgetauschte Substanzmenge parallel mit dem Sauerstoffverbrauch mit steigender Hirndurchblutung zu. Dies gilt unabhängig vom Vorzeichen, also ohne Rücksicht darauf, ob bilanzmäßig eine Extraktion oder eine Abgabe an das venöse Blut resultiert. Die Abb. 3 zeigt dies für Valin. Eine ähnliche Verteilung fand sich auch bei Glycin, Isoleucin, Leucin, Lysin, Prolin, Serin und Threonin (Tabelle 6 S.56). Bei diesen Aminosäuren liegt die methodische Fehlerbreite unter 3%,

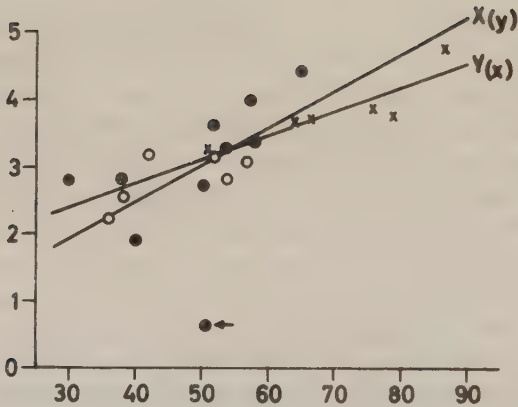


Abb. 2 : Beziehung zwischen Hirndurchblutung (Abszisse) und Sauerstoffverbrauch (Ordinate) bei 22 Patienten. Beide Größen sind in ml/100 g Hirngewebe und Minute angegeben. Patienten mit Arteriosklerose sind durch offene Kreise, Patienten mit Hyperthyreose durch Kreuze gekennzeichnet. Die Werte aller übrigen Patienten werden durch schwarze Punkte wiedergegeben. Die eingezeichneten Regressionsgeraden geben die Beziehungen $y(x)$ und $x(y)$ wieder. Der mit Pfeil bezeichnete Wert wurde bei der Berechnung der Regressionsgeraden nicht berücksichtigt, da es sich hier um einen schwer pathologischen Sonderfall (Fall 24, Tabelle 1) handelt.

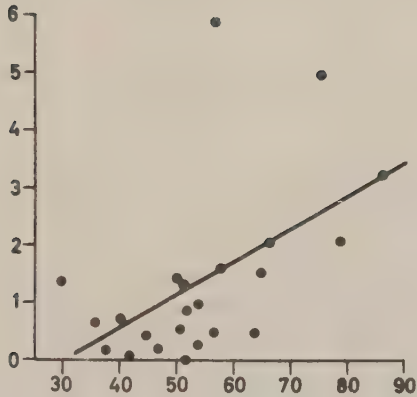


Abb. 3 : Beziehung zwischen Hirndurchblutung in ml/100 g Hirngewebe und Minute (Abszisse) und Austauschgröße von Valin in $\mu\text{mol}/100 \text{ g}$ Hirngewebe und Minute (Ordinate) bei 23 Patienten. Die Gerade gibt die Beziehung $y(x)$ wieder. Der Austausch dieser Aminosäure zwischen Blut und Gewebe steigt mit zunehmender Hirndurchblutung an.

von Serin und Threonin abgesehen. Bei Serin ist das Ergebnis nicht mit Sicherheit interpretierbar, da die Zahl der Einzelbestimmungen zu gering ist. Die Patientengruppe mit Hyperthyreose, die sich gegenüber den arteriosklerotischen Patienten durch eine vermehrte Hirndurchblutung und einen höheren Sauerstoffverbrauch auszeichnet (Abb. 2), wies in Parallelität dazu auch einen größeren Austausch der genannten Aminosäuren auf.

Die Korrelation zwischen Aminosäureaustausch und Sauerstoffverbrauch war für die meisten Substanzen nicht signifikant.

Für einige Aminosäuren ließ sich keine der Hirndurchblutung oder dem Sauerstoffverbrauch parallel gehende Zunahme der Austauschgrößen wahrscheinlich machen. Abb. 4 zeigt dies für Tyrosin. Auch Alanin und Phenylalanin verhalten sich ähnlich. Alle drei Substanzen lassen sich ebenso wie die oben genannten Aminosäuren mit einer Fehlergrenze von weniger als 3% bestimmen. Das Verhalten der übrigen Aminosäuren ist nicht sicher zu beurteilen, weil entweder die methodische Fehlerbreite ihrer Bestimmung Irrtumsmöglichkeiten zuläßt, oder weil insgesamt zu wenige Werte vorliegen.

Die Menge des ausgetauschten Gesamt- α -Amino-N scheint mit der Hirndurchblutung bzw. mit dem Sauerstoffverbrauch etwas zuzunehmen. Beide Korrelationen sind jedoch statistisch nicht gesichert (Tabelle 6). Dabei ist zu berücksichtigen, daß die als "Gesamt-Aminostickstoff" wiedergegebenen Größen die Summen der bei den einzelnen Patienten bestimmten α -Aminogruppen darstellen und aus den oben angeführten methodischen Gründen nur bedingt miteinander vergleichbar sind.

Auch Harnstoff wurde bei einzelnen Patienten in größerer Menge ausgetauscht. Es ergab sich dabei aber keine klare Beziehung zum gleichzeitigen Austausch der verschiedenen Aminosäuren, zu dem des Gesamt- α -Amino-N oder zum O_2 -Verbrauch und der Hirndurchblutung.

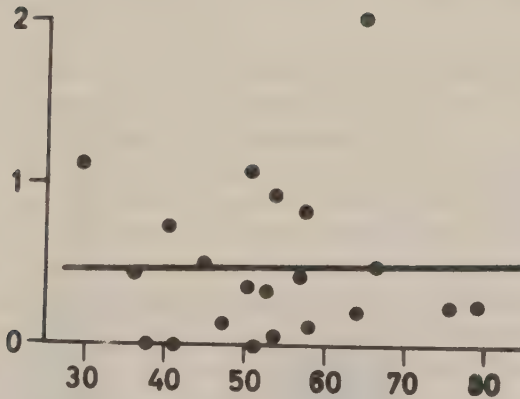


Abb. 4 : Hirndurchblutung in ml/100 g Gewebe und Minute (Abszisse) und Größe des Austausches von Tyrosin in μMol pro 100 g Gewebe und Minute (Ordinate) bei 21 Patienten. Beide Größen stehen in keiner erkennbaren Beziehung zueinander. Die Gerade gibt die Beziehung $y(x)$ wieder. Sie verläuft praktisch parallel zur Abszisse.

K A S U I S T I K

Die große individuelle Schwankung des Aminosäure-Austausches sowie die Unmöglichkeit, aus dem vorliegenden begrenzten Material eine ausreichende Zahl von Normalfällen oder Patientengruppen mit einheitlicher Diagnose aussondern zu können, läßt es sinnvoll erscheinen, einige bemerkenswerte Einzelergebnisse gesondert zu betrachten.

Die Patientin Fall Nr. 24 (Tabelle 1) zeigte z.B. eine extrem hohe Glutaminsäureaufnahme von $9,55 \mu\text{Mol}$ ($1,54 \text{ mg}$) Glutaminsäure je 100 g Hirngewebe und Minute. (Abb. 5). Es handelte sich um einen Fall von Morbus Wilson im Endstadium mit fortgeschrittener schwerer Lebercirrhose und multiplen neurologischen Störungen. Auch fast alle anderen Aminosäuren zeigten bei dieser Patientin signifikante arteriovenöse Differenzen. Die in diesem Fall ebenfalls bestimmte Glucose-Aufnahme betrug mit $2,83 \mu\text{Mol}$ ($0,51 \text{ mg}$) je 100 g Gewebe und Minute nur etwa $1/3$ der Glutaminsäure-Aufnahme und war auf etwa $1/10$ des von ERBSLOH und Mitarb. (23) mit $5,6 \pm 1,26 \text{ mg}$ je 100 g Gewebe und Minute (Methode HAGEDORN-JENSEN) sowie von GOTTSTEIN und Mitarb. (41) mit $5,3 \pm 0,96 \text{ mg}/100\text{g} \cdot \text{min}$ (enzymatische Methode mit Hexokinase-Zwischenferment) angegebenen Normalwertes abgesunken. Die Sauerstoff-Aufnahme war mit $0,66 \text{ ml}$ je 100 g Gewebe und Minute ebenfalls extrem erniedrigt (Normalwerte $3 - 4 \text{ ml}/100 \text{ g} \cdot \text{min}$ ($7,41,49$)). Trotzdem hätten zur vollständigen Oxydation der aufgenommenen Glucose bereits 60% des gemessenen O_2 -Verbrauchs ausgereicht. Daraus ergibt sich, daß andere Substrate oxydiert wurden, wobei wegen der beobachteten hohen Aminosäure-Aufnahme vorallem an diese Substanzen zu denken wäre.

Setzt man voraus, daß die Glutaminsäure-Aufnahme bei dieser Patientin über den ganzen Tag hindurch konstant blieb, dann ergibt sich für das ganze Gehirn ein täglicher Verbrauch von 24 g Glutaminsäure, das ist das 17fache der Glutaminsäuremenge, die normalerweise in freier Form im ge-

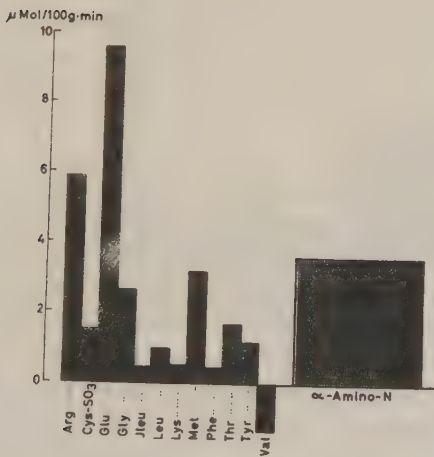


Abb. 5 : Aminosäure-Utilisation in $\mu\text{Mol}/100 \text{ g}$ Hirngewebe und Minute bei einer Patientin mit Morbus Wilson. Nur die Aminosäuren sind wiedergegeben, die vom Gehirn in signifikanter Menge aufgenommen oder abgegeben wurden. Rechts ist der Gesamt- α -Aminostickstoff als Fläche in gleichem Maßstab eingezeichnet.

samen Gehirn vorkommt und beträgt etwa 20% der unter physiologischen Stoffwechselbedingungen utilisierten Glucose. (23). Dazu kommen die teilweise beachtlichen Mengen der anderen Aminosäuren, insbesondere von Alanin, Asparaginsäure, Glycin, Leucin, Threonin und Tyrosin. Daß diese Substanzen vom Gehirn nicht vollständig oxydiert wurden, ergibt sich aus der niedrigen O_2 -Aufnahme. Es wäre sehr wohl möglich, daß z.B. ein Teil der extrem hohen Glutaminsäure-Utilisation statt für den Energiestoffwechsel über eine Amidierung zur Ammoniakentgiftung herangezogen wurde. Es können darüber aber keine Angaben gemacht werden, da aus technischen Gründen gerade bei dieser Patientin kein exakter quantitativer Wert für Glutamin erhalten wurde.

Die hohe Methionin-Konzentration und -Utilisation der Patientin bedarf noch eines besonderen Hinweises. Die arterielle Konzentration dieser Aminosäure lag mit $23,7 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ um eine ganze Zehnerpotenz über der der anderen Patienten. Fortgeschrittene Lebercirrhosen gehen häufig mit so stark erhöhten Methionin-Werten einher. (61,80). KNAUFF, SEYBOLD und MILLER (63) konnten das kürzlich an einem umfangreichen Material bestätigen. KNAUFF und Mitarb. (56,64,65) haben dies auch bei experimentell erzeugten Leberschäden beobachtet. Interessant ist aber, daß auch eine pathologisch stark erhöhte Aminosäure vom Gehirn in entsprechend großer Menge aufgenommen wurde. Nennenswerte Abgaben aus dem Gewebe an das Blut wurden nur bei Valin und bei Harnstoff beobachtet.

Analog zu Fall 24 verhält sich Fall Nr. 25 (Tabelle 1), ein Patient mit dekompensierter Lebercirrhose nach chronischer Hepatitis, der in stuporösem Zustand untersucht wurde. Seine O_2 -Aufnahme war mit $1,91 \text{ ml pro } 100 \text{ g Gewebe und Minute}$ nach Fall 24 die niedrigste in unserem gesamten Material. Auch hier wurde bei fast allen freien Aminosäuren eine Extraktion beobachtet, besonders stark bei Glutamin-

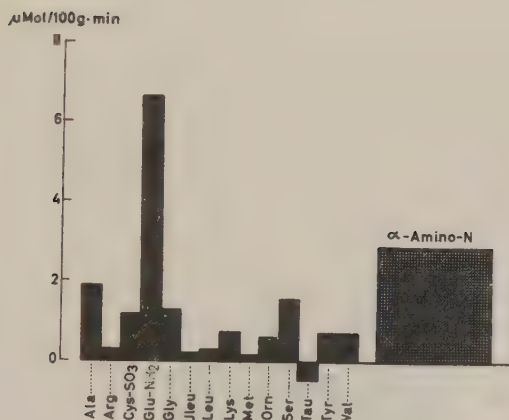


Abb. 6 : Aminosäure-Utilisation in $\mu\text{Mol}/100 \text{ g}$ Hirngewebe und Minute bei einem Patienten mit dekompensierter Lebercirrhose nach chronischer Hepatitis. Nur die Substanzen sind wiedergegeben, die vom Gehirn in signifikanter Menge aufgenommen oder abgegeben wurden. Rechts ist der Gesamt- α -Aminosäurestickstoff als Fläche in gleichem Maßstab eingezeichnet.

Asparagin-Serin (Abb. 6). Glutaminsäure war weder im arteriellen noch im venösen Blut nachzuweisen. Ornithin, dessen arterielle Konzentration kaum die Hälfte des Durchschnittswertes unserer anderen Fällen erreichte, wurde vom Gehirn fast zu 100% ausgeschöpft. Harnstoff wurde gleichzeitig in großer Menge abgegeben.

Bei Fall Nr. 5 (Tabelle 1), einer Patientin mit Inselzelladenom und wiederholten schweren Hypoglykämien, konnten zwei Bestimmungen durchgeführt werden. Während einer hypoglykämischen Phase mit einem arteriellen Blutzuckerwert von 28 mg-% und einer Glucose-Utilisation von 2,3 mg je 100 g Hirngewebe und Minute betrug die Glutaminsäure-Utilisation 2,02 μ Mol (0,29 mg) je 100 g Hirngewebe und Minute (Abb. 7). Es wurde dann eine Glucoseinfusion gegeben und der Blutzucker-Spiegel vorübergehend auf den hohen Wert von 226 mg-% gebracht. Die Glucose-Utilisation stieg jetzt auf 4,3 mg je 100 g Gewebe und Minute, während die Glutaminsäure-Aufnahme auf 0,87 μ Mol (0,13 mg) je 100 g Gewebe und Minute zurückging, d.h. auf weniger als die Hälfte des vorher gemessenen Wertes. (Abb. 7). Ein ähnliches Verhalten zeigte hier auch Glutamin. Wahrscheinlich haben beide Metaboliten während der Hypoglykämie mit als Substrat zur energetischen Versorgung des Gehirns gedient. Dazu müssen jedoch außerdem noch andere, wahrscheinlich intracellulär vorhandene Substanzen oxydiert worden sein, denn der O_2 -Verbrauch übertraf während dieses Zustandes die für sämtliche bestimmten Stoffe einschließlich der Glucose als Sauerstoffäquivalent errechnete Menge bei weitem. GEIGER und seine Mitarb. (1,3, 6,34,35) haben zuerst auf diese Möglichkeit hingewiesen und gezeigt, in wie großem Ausmaß das Gehirn davon Gebrauch macht. KNAUFF und Mitarb. (54,55,58) konnten in tierexperimentellen Untersuchungen nachweisen, daß während der Insulinhypoglykämie sowohl hirneigene freie Aminosäuren, als auch Phosphatide verschwinden. Nach dem Wiederanstieg der Glucose-Utilisation entsprachen sich das zur Glucose-Oxydation benötigte Sauerstoffäquivalent und die tatsächlich verbrauchte O_2 -Menge wieder weitgehend.

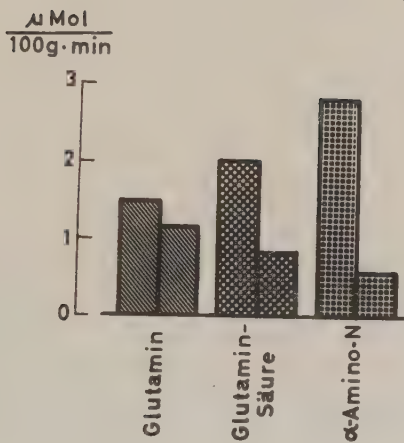


Abb. 7 : Aufnahme von Glutamin, Glutaminsäure und Gesamt- α -Aminostickstoff in $\mu\text{mol}/100\text{g}$ Hirngewebe und Minute bei einer Patientin mit Inselzelladenom während einer tiefen Hypoglykämie (linke Säulen) und nach einer Glukose-Intrusion (rechte Säulen). Die Aminosäure-Utilisation nimmt nach Glukosezufuhr ab.

D I S K U S S I O N

Der Aminosäurestoffwechsel des Gehirns fand bisher nur wenig Beachtung. Seine wichtige Bedeutung für die Funktion dieses Organs wurde erst in den letzten Jahren erkannt (3,32-35,38,43,53,86,92,94,95,109 u.a.). Wie man heute weiß, ist der Aminosäurestoffwechsel des ZNS eng mit dem Stoffwechsel anderer Substanzen, insbesondere der Peptide, Proteine und Kohlenhydrate, aber auch der Lipide und der Nucleinsäuren verknüpft (6,32). Der größte Teil der vom Gehirn aufgenommenen Glucose wird nicht direkt, sondern über freie Aminosäuren oxydiert, wobei den Monoaminodicarbonsäuren eine besondere Rolle zukommt (31,109). Durch Transaminierungsreaktionen werden sie ständig aus Metaboliten der aufgenommenen Glucose ergänzt. Das Gehirn scheint wie kein anderes Organ auf diesen Stoffwechselweg spezialisiert (109). Freie Aminosäuren, insbesondere die Monoaminodicarbonsäuren und ihre Abkömmlinge kommen dort in wesentlich größerer Menge vor als in anderen Organen (54, dort weitere Literatur, 76). Auch die für die Transaminierungen notwendigen Enzyme sind in hoher Konzentration vorhanden (14,76,97). Das Gehirn kann daher seine großen Vorräte an Aminosäuren und Proteinen sofort mobilisieren und ist weniger als andere Organe auf große Glykogenreserven angewiesen. KNAUFF und Mitarb. (54,55,58) haben gezeigt, daß während der experimentellen Insulinhypoglykämie große Mengen hirneigener Phosphatide und freier Aminosäuren verschwinden. Der Aminosäurepool des Gehirns steht aber auch mit den freien Plasmaamino-säuren in lebhaftem Austausch (4,19,66-69,90,111). Eigene Carriersysteme vermitteln den Transport durch die Bluthirnschranke.

Alle diese grundlegenden Erkenntnisse wurden am Versuchstier gewonnen. Die vorliegenden Untersuchungen zeigen erstmalig, in wie großem Maße sich auch das menschliche Gehirn am Aminosäurestoffwechsel beteiligt. Nur für Glutamin-

säure und Glutamin konnten ADAMS und Mitarb. (2) zeigen, daß sie in erheblichem Maße vom Gehirn aufgenommen oder abgegeben werden. Bei Normalpersonen fanden sie eine durchschnittliche Glutaminsäureaufnahme von 0,4 mg (2,72 μ Mol) je 100 g Gewebe und Minute. Gleichzeitig wurden 0,6 mg (4,08 μ Mol) Glutamin abgegeben. Obwohl nur Normalpersonen und Kranke mit multipler Sklerose untersucht wurden, streuten die Werte sehr stark, so für Glutaminsäure von 0,1 - 3,4 mg und für Glutamin von 0,1 - 4,0 mg. Meist war eine Glutaminsäure-Aufnahme mit einer Abgabe von Glutamin kombiniert, so daß eine Amidierung und damit eine NH_2 -Abgabe an das Blut resultierte. Die quantitativen Werte von Glutaminsäure-Aufnahme und Glutamin-Abgabe entsprachen sich jedoch häufig sehr schlecht. Bei manchen Fällen wurden beide Substanzen gleichzeitig utilized oder abgegeben oder es war eine positive Glutamin-Bilanz mit einer negativen Glutaminsäure-Bilanz kombiniert, so daß insgesamt eine Desamidierung resultierte. Bei Patienten mit multipler Sklerose war das sogar die Regel. Die hier mitgeteilten Ergebnisse decken sich insofern mit den Angaben dieser Autoren, als für beide Stoffe ebenfalls sehr wechselnde, in ähnlicher Größenordnung gelegene Werte erhalten wurden, wenn das heterogene Material auch nicht die Abgrenzung bestimmter Krankheitsbilder erlaubt.

Wir haben auch für alle anderen untersuchten Substanzen positive und negative Bilanzen in wechselnder Höhe beobachtet. Danach darf als gesichert gelten, daß das Gehirn eine erhebliche Menge freier Aminosäuren pro Zeiteinheit aufnehmen oder abgeben kann. Es scheint sich um einen Austauschvorgang zu handeln, der in beiden Richtungen verläuft. Dies wird durch Beobachtungen anderer Autoren bestätigt (30,66,69) und bedeutet einen Gegensatz zum Verhalten der Glucose, die zwar nach neueren Tierversuchen ebenfalls ständig in beiden Richtungen die Bluthirnschranke passiert (33), bei der aber, da sie der Hauptenergielieferant der Hirnzelle ist (43), stets eine positive Bilanz resultiert (116).

Bei Glycin, Isoleucin, Leucin, Lysin, Prolin, Serin, Threonin und Valin nimmt die zwischen Gehirn und Blut ausgetauschte Substanzmenge in Parallelität zum O_2 -Verbrauch mit steigender Hirndurchblutung zu. Für Alanin, Phenylalanin und Tyrosin ergab sich keine derartige Beziehung. Auch für Asparaginsäure, Glutaminsäure, Histidin, Methionin und Taurin ist sie nicht wahrscheinlich. Die Ursache für dieses unterschiedliche Verhalten ist dabei noch unklar. Die mehr oder weniger engen Beziehungen der einzelnen Aminosäuren zum Kohlenhydratstoffwechsel liefern jedenfalls keine für alle Fälle zutreffende Erklärung. Auch die arterielle Konzentration ist ohne Einfluß. Zwischen der Aufnahme oder Abgabe einzelner Aminosäuren ließen sich ebenfalls keine festen Beziehungen herstellen. Wir haben besonders darauf geachtet, weil die Aminosäureaufnahme und -abgabe des Zentralnervensystems an aktive Transportmechanismen mit Konkurrenzen und Antagonismen zwischen den verschiedenen Einzelsubstanzen gebunden sind (13, 69, 70).

Der für die einzelnen Aminosäuren ermittelte Umsatz streute beträchtlich. Die Aminosäurebedürfnisse des Gehirns scheinen danach erheblichen individuellen Schwankungen zu unterliegen. Wie bei der Utilisation anderer Substanzen, z.B. Glucose, Milchsäure oder Brenztraubensäure (48, 49), dürften auch hier die momentane Stoffwechsellage und die Verfügbarkeit sonstiger Metaboliten von Bedeutung sein. Die Messung der Hirndurchblutung, bei der das Blut für die Aminosäurebestimmung entnommen wurde, geschah fast immer aus diagnostischen Erwägungen im Rahmen der klinischen Routinearbeit und nicht immer zur gleichen Tageszeit. Die Dauer des Nüchternzustandes schwankte von 6-12 Stunden. Das Lebensalter und der psychische Zustand der Patienten war sehr unterschiedlich. Auch die Prämedikation konnte nicht berücksichtigt werden. Es ist möglich, daß alle diese Faktoren von Bedeutung sind (24, 40, 48-50, 90, 93, 116).

Sicher ist die beobachtete individuelle Steuerung auch durch das gegebene Patientengut bedingt. Sogenannte "Normalfälle" konnten nur selten untersucht werden. Viele Patienten wiesen schwerwiegende internistische und neurologische Leiden mit unbekanntem Einfluß auf den Hirnstoffwechsel auf. Bei pathologischen Fällen ist aber bereits der durch spezifische Enzyme gesteuerte Mechanismus, den wir konventionell als "Bluthirnschranke" bezeichnen, keine konstante Größe (15-18). Schon geringe Verschiebungen des Blut-pH-Wertes beeinflussen ihre Funktion (104,110,113), insbesondere für polare Substanzen wie Aminosäuren.

Es bleibt die Frage zu diskutieren, wieweit die Utilisation von Plasmaamino-säuren für die Energiebilanz des Gehirns belangvoll ist und die Glucose als hauptsächliches Substrat des oxydativen Hirnstoffwechsels (43) ersetzen kann. Bei sämtlichen untersuchten Patienten erhielten wir eine durchschnittliche Gesamt-Aminosäureaufnahme von etwa 4 μ Mol/100g Gewebe und Minute. Für das Gesamthirn würde dies unter der Voraussetzung gleicher Stoffwechselgrößen den ganzen Tag hindurch den Betrag von 0,1 Mol, d.h. von etwa 10% der gleichzeitigen Glucoseaufnahme ergeben. Jedoch ist zu bedenken, daß diese Durchschnittswerte nur wenig aussagen, und daß wir bei einigen Patienten wesentlich größere Werte gefunden haben, insbesondere für einzelne individuelle Aminosäuren. In diesem Zusammenhang ist vorallem die Patientin mit Inselzelladenom von Interesse, die im Stadium der Hypoglykämie eine **mehrfach** größere Glutaminsäureutilisation aufwies als nach Glucosegabe.

ERBSLÖH, BERNSMEIER und HILLERSHEIM (23), die die cerebrale O_2 -Aufnahme und Glucose-Utilisation untersuchten, fanden bei Leberkrankheiten häufig ein Absinken von Glucose-Utilisation und Sauerstoffverbrauch. Die Glucose-Utilisation fiel dabei meist wesentlich stärker ab als der Sauerstoffverbrauch. Bei einigen Fällen, insbesondere bei Morbus Wilson, konnten sie eine isolierte cerebrale Glucose-Verwertungsstörung nachweisen. Bei noch normalem oder eben

herabgesetztem Sauerstoffverbrauch schien das Gehirn auch andere Substrate als Glucose zu verbrennen. ERBSLÖH dachte dabei vorallem an Milchsäure, Brenztraubensäure und Glutaminsäure, Erst bei sehr schweren Fällen war dann auch der O_2 -Verbrauch erheblich reduziert. Ein Absinken der cerebralen Glucose-Utilisation wurde auch von anderen Autoren bei Lebererkrankungen beobachtet (22,25,26,71, 89,115). Auch die von uns untersuchten Leberpatienten zeichneten sich durch einen stark verminderten O_2 -Verbrauch aus. Bei Fall 25 mit schwerster Lebercirrhose und Stupor konnte die Glucose nicht bestimmt werden. Bei der Patientin mit Morbus Wilson und schweren neurologischen Störungen (Fall 24) war analog zu Fall 2 von ERBSLÖH (23) neben der stark erniedrigten Sauerstoffaufnahme auch die Glucose-Utilisation extrem vermindert. Dagegen beobachteten wir bei beiden Patienten eine hohe Aufnahme freier Aminosäuren. Jedoch war bei dem stuporösen Patienten weder im arteriellen noch im venösen Blut freie Glutaminsäure nachweisbar, während diese bei der anderen Patientin in extrem großer Menge aus dem Blut extrahiert wurde. Trotz der auf die Dauer mit dem Leben kaum zu vereinbarenden niedrigen Glucoseaufnahme war diese Patientin bei Bewußtsein. Wahrscheinlich haben die freien Aminosäuren, insbesondere die Glutaminsäure, die Glucose hier teilweise ersetzt.

Es ergibt sich hier auch die Frage, ob therapeutische Effekte, die bei schweren Lebererkrankungen, insbesondere bei Coma hepaticum, durch Zufuhr von Glutaminsäure erzielt wurden (21,46,74,75,81-84,112), nur dadurch erklärt werden müssen, daß der erhöhte Ammoniakspiegel dieser Patienten etwas absinkt (73-75). Vielleicht wirkt sich auch günstig aus, daß der Gehirnzelle ein Substrat angeboten wird, das sie auch bei gestörter Glucose-Verwertung metabolisieren kann. Der klinische Glutaminsäureeffekt geht ja der Senkung des Blutammoniaks keineswegs parallel (21,26,117).

Harnstoff kommt im Blut in 10 - 200mal größerer Menge vor als die meisten freien Aminosäuren. Unsere quantitativen Werte für Harnstoff sind daher mit denen der freien Aminosäuren nicht korrelierbar. Eine Zunahme oder Abnahme des Harnstoffs im venösen Blut kann immer nur teilweise Folge entgegengesetzter Konzentrationsänderungen freier Aminosäuren sein. Die Harnstoffwerte zeigten besonders große individuelle Schwankungen zwischen verschiedenen Patienten. Dies ist sicher nur teilweise methodisch bedingt.

Zunächst fiel auf, daß Harnstoff als einzige Substanz vom Gehirn in größerer Menge abgegeben wurde. Damit ist bewiesen, daß auch das menschliche Gehirn zur Harnstoffsynthese befähigt ist. Für das Gehirn der Ratte konnten SPORN und Mitarb. (102,103) in vitro bereits alle einzelnen Syntheseschritte nachweisen. Sämtliche Enzyme des Ornithin-Cyclus sind im Zentralnervensystem in ausreichender Konzentration vorhanden. Die bisher geltende Ansicht, lediglich die Leber verfüge über die Möglichkeit zur Harnstoffsynthese (11,12,72), kann damit heute als widerlegt gelten. Das Ausmaß, in dem das menschliche Gehirn von der Fähigkeit zur Harnstoffsynthese Gebrauch macht, scheint dabei aber relativ gering. Die durchschnittliche Harnstoffabgabe des Gesamthirns betrug nur etwa 1 g pro Tag. Sie scheint aber unter Umständen stark ansteigen zu können, vorallem dann, wenn der Ammoniakspiegel im Blut erhöht ist. Besonders hohe negative Harnstoffbilanzen beobachteten wir nämlich bei den beiden dekompensierten Lebercirrhosen, also bei Zuständen, die erfahrungsgemäß mit einer erhöhten Plasmakonzentration dieser für das Zentralnervensystem toxischen Substanz einhergehen (8,20,29, 88,98,100,107,118). Möglicherweise nutzt das Gehirn dann diesen Stoffwechselweg, um zusätzliche Ammoniakmengen zu eliminieren.

Bei einigen Patienten wurde eine Harnstoff-Aufnahme gefunden. Es stellt sich daher die Frage, ob die Reaktion unter Umständen auch in entgegengesetzter Richtung verlaufen kann.

BESSMAN,FAZEKAS und BESSMAN (10), Mc DERMOTT und Mitarb.(74), FAZEKAS und Mitarb. (25-27),BESSMAN und BESSMAN (9), sowie WEBSTER und GABUZDA (114) fanden bei stark erhöhtem NH_3 -Spiegel im Blut eine hohe cerebrale NH_3 -Utilisation. Das Gehirn konnte dem Blut größere Mengen Ammoniak entnehmen und diese entgifteten. Bei anderen Patienten oder bei den gleichen Patienten unter anderen Stoffwechselbedingungen gab das Organ jedoch beträchtliche Ammoniakmengen ab. ARTZ und Mitarb. (5) konnten am Hund ebenfalls bei steigendem NH_3 -Spiegel eine NH_3 -Aufnahme ins Gehirn, bei fallendem NH_3 -Spiegel aber eine Abgabe beobachten. Die NH_3 -verbrauchenden Reaktionen verliefen jetzt in umgekehrter Richtung. Dies würde dafür sprechen,daß unter Umständen auch eine positive Harnstoffbilanz und damit eine Harnstoff-Aufnahme möglich ist. Die genannten Autoren selbst haben für die wechselnde Ammoniakaufnahme und -abgabe nur hypothetische Erklärungen, da sie die anderen stickstoffhaltigen Substanzen nicht bestimmt haben. Bei zukünftigen Untersuchungen sollte auf vollständige Erfassung des gesamten, in niedermolekularen Substanzen enthaltenen Stickstoffs einschließlich des Ammoniaks besonderer Wert gelegt werden. Eine möglichst lückenlose Bilanz für sämtliche Aminogruppen wird noch genauere Aussagen über Austausch- und Umbauvorgänge zwischen den verschiedenen Substanzgruppen erlauben.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Bei 25 Patienten wurden erstmals im simultan entnommenen Blut aus Arteria femoralis und Bulbus sup. der Vena jugularis interna 19 freie Aminosäuren, Taurin und Harnstoff mit Hilfe der Elutionschromatographie an Ionenaustauschern quantitativ bestimmt. Mittels der jeweils gemessenen Größe der Hirndurchblutung wurde aus der arteriovenösen Differenz die cerebrale Aminosäure-Utilisation je 100 g Hirngewebe und Minute errechnet, deren Korrelation zum cerebralen Sauerstoffverbrauch und zur Hirndurchblutung mit statistischen Methoden untersucht wurde.

2. Für sämtliche Substanzen wurden mehr oder weniger häufig signifikante positive und negative Bilanzen ermittelt. In keinem Falle wurden alle untersuchten Aminosäuren gleichzeitig aufgenommen oder abgegeben. Stets waren Aufnahmen einzelner Aminosäuren mit Abgaben anderer Aminosäuren kombiniert. Es scheint sich also um einen in beiden Richtungen verlaufenden Austauschvorgang zu handeln, bei dem beträchtliche Mengen freier Aminosäuren umgesetzt werden können.

3. Durchschnittlich fiel der freie Gesamt- α -Aminostickstoff von der Arterie zur Vene um etwa 5% ab. Dabei bestanden jedoch sowohl bei den Einzelaminosäuren als auch beim Gesamt-Aminostickstoff erhebliche individuelle Schwankungen. Hohe Utilisationsraten wurden vor allem bei pathologischen Fällen mit stark herabgesetzter Glucose-Utilisation, so bei einem Fall von Morbus Wilson mit cerebraler Glucose-Verwertungsstörung und bei einer Patientin mit Inselzelladenom im Zustand der Hypoglykämie beobachtet.

4. Bei einigen Aminosäuren nahm die zwischen Gehirn und Blutplasma pro Zeiteinheit ausgetauschte Menge in Parallelität zum Sauerstoffverbrauch mit steigender Hirndurchblutung zu. Bei anderen Aminosäuren konnte dies nicht nachgewiesen werden.

5. Durch den Nachweis negativer Harnstoffbilanzen werden neue Befunde bestätigt, die eine Harnstoffsynthese auch im Nervengewebe beweisen. Die vorliegenden Werte geben erstmals einen Eindruck von dem Ausmaß, in dem das Gehirn des Menschen davon Gebrauch macht.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ABOOD, L.G. and A.GEIGER: Breakdown of proteins and lipids during glucose-free perfusion of the cat's brain. *Amer. J. Physiol.* 182, 557 (1955)
2. ADAMS, J.E., H.A.HARPER, G.S.GORDON, M.HUTCHIN and R.C. BENTINCK: Cerebral metabolism of glutamic acid in multiple sclerosis. *Neurologie (Minneap.)* 5, 100 (1955)
3. ALLWEIS, C. and J.MAGNES: Metabolism of the perfused cat brain during metazol convulsions and electroshock. *Nature (London)* 181, 626 (1958)
4. APPEL, K.R., E.APPEL und W.MAURER: Konzentration und Austauschrate des freien Methionins im Gehirn der Ratte. *Biochem. Z.* 332, 293 (1960)
5. ARTZ, G.P., T.V.STANLEY, W.R.EURE, H.G.LANGFORD and J.R. SNAVELY: Inflow and outflow changes in ammonia concentrations of liver, muscle and brain. *Surgery* 44, 22 (1958)
6. BARKULIS, S.S., A.GEIGER, Y.KAWAKITA and V.AGUILAR: A study on the incorporation of ^{14}C derived from glucose into the free amino acids of the brain cortex. *J. Neurochem.* 5, 339 (1960)
7. BERNSMEIER, A. und K.SIEMONS: Die Messung der Hirndurchblutung mit der Stickoxydulmethode. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 258, 149 (1953)
8. BESSMAN, S.P. and A.N.BESSMAN: The cerebral and peripheral uptake of ammonia in liver disease with an hypothesis for the mechanism of hepatic coma. *J. clin. Invest.* 34, 622 (1955)
9. BESSMAN, S.P. and A.N.BESSMAN: Ammonia poisoning of hepatic coma - cerebral arteriovenous amino acid levels. *Fed. Proc.* 13, 336 (1954)
10. BESSMAN, S.P., J.F.FAZEKAS and A.N.BESSMAN: Uptake of ammonia by the brain in hepatic coma. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 85, 66 (1954)
11. BOLLMAN, J.L., F.C.MANN and T.B.MAGATH: Studies on the physiologie of the liver. XV. Effect of total removal of the liver on deamination. *Amer. J. Physiol.* 78, 258 (1926)
12. BOLLMAN, J.L., F.C.MANN and T.B.MAGATH: Studies on the physiologie of the liver. VIII. Effect of total removal of the liver on the formation of urea. *Amer. J. Physiol.* 69, 371 (1924)

13. CHIRIGOS, M.A., P. GREENGARD and S. UDENFRIEND: Uptake of tyrosine by rat brain in vivo. J. biol. Chem. 235, 2075 (1960)
14. COHEN, P.F. and G.L. HEKHUIS: Rate of transamination in normal tissues. J. biol. Chem. 140, 711 (1941)
15. COPPEN, A.J.: Abnormality of the blood-cerebrospinal fluid barrier of patients suffering from a depressive illness. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 23, 156 (1960)
16. DAVSON, H.: Physiology of the ocular and cerebrospinal fluid. London: Churchill 1956
17. DAVSON, H.: Some aspects of the relationship between the cerebrospinal fluid and the central nervous system. In: Ciba Foundation Symposium on the cerebrospinal fluid, production, circulation and absorption. C.E.W. Wolstenholme and C.M.O'Connor, Eds., p. 189. Boston: Little, Brown & Co. 1958
18. DAVSON, H. and E. SPAZIANI: The blood brain barrier and the extra cellular space of brain. J. Physiol. (London) 149, 135 (1959)
19. DINGMAN, W. and M.B. SPORN: The penetration of prolin and prolin derivatives into brain. J. Neurochem. 4, 148 (1959)
20. EISEMAN, B., W.G. FOWLER, F.S. WHITE and C. CLARK: The role of ammonia in the production of hepatic coma. Surg. Forum 6, 369 (1955)
21. EISEMAN, B., W. BAKER-ELL and C. CLARK: Studies in ammonia metabolism. I. Ammonia metabolism and glutamate therapy in hepatic coma. Amer. J. Med. 20, 890 (1956)
22. ERBSLÖH, F.: Zur Physiologie und Pathologie der Leber-Hirn-Beziehung. Kongr. Bericht. 5. Int. Neurol. Kongr. S. 467, Lissabon 1953
23. ERBSLÖH, F., A. BERNSEMER and H.R. MILESCH: Der Glucoseverbrauch des Gehirns und seine Abhängigkeit von der Leber. Arch. Psychiat. Nervenkr. 196, 611 (1958)
24. ERNSTING, M.J.E., W.F. KAPPE, W.Th. NAUTA, M.K. OESTERHUIS and C. de WAART: Biochemical studies on psychotropic drugs. I. The effect of psychotropic drugs on γ -aminobutyric acid and glutamic acid in brain tissue. J. Neurochem. 5, 121 (1960)

25. FAZEKAS, J.F., H.E.TIKTIN, W.R.EHRMANNTRAUT and R.W. ALMAN: Cerebral metabolism in hepatic insufficiency. Amer. J. Med. 21, 843 (1956)
26. FAZEKAS, J.F., H.E.TIKTIN and J.G.SHEA: Effect of l-glutamic acid on metabolism of patients with hepatic encephalopathy. Amer. J. med. Sci. 234, 145 (1957)
27. FAZEKAS, J.F., W.R.EHRMANNTRAUT, J.G.SHEA and J.KLEH: Cerebral haemodynamics and metabolism in mental deficiency. Neurology (Minneap.) 8, 558 (1958)
28. FRIEDBERG, F. and D.M.GREENBERG: Partition of intravenously administered amino acids in blood and tissues. J. biol. Chem. 168, 411 (1947)
29. FULD, H.: Über die diagnostische Verwertbarkeit von Ammoniakbestimmungen im Blut. Klin. Wschr. 12, 1364 (1933)
30. GAITONDE, M.K. and D.Richter: The metabolic activity of the proteins of the brain. Proc. roy. Soc. B 145, 85 (1956)
31. GAITONDE, M.K., D.RICHTER and R.VRBA: Utilisation of glucose in the rat brain. Biochem. J. 84, 105 (1962)
32. GEIGER, A., N.HORWATH and Y.KAWAKITA: The incorporation of ¹⁴C derived from glucose into the proteins of the brain cortex, at rest and during activity. J. Neurochem. 5, 311 (1960)
33. GEIGER, A., Y.KAWAKITA and S.S.BARKULI: Major pathways of glucose utilization in the brain in brain perfusion experiments in vivo and in situ. J. Neurochem. 5, 323 (1960)
34. GEIGER, A., J.MAGNES and J.DOBKIN: Non-carbohydrate sources of excess energy utilized by the brain during convulsions. Fed. Proc. 13, 52 (1954)
35. GEIGER, A., J.MAGNES and R.S.GEIGER: Survival of the perfused cat's brain in the absence of glucose. Nature (London) 170, 754 (1952)
36. GEIGY-Tabellen: Documenta Geigy, Wissenschaftl. Tabellen. 6.Aufl. S.170.5-10; S.61. Hrsgb. J.R.Geigy A.G. Basel 1960.
37. GIBBS, E.L., W.G.LENNOX and F.A.GIBBS: Bilateral inter-nal jugular blood: comparison of a.-v. differences, oxygen-dextrose ratios and respiratory quotients. Amer. J. Psychiatr. 184, 102 (1945)
38. GOMBOS, G., A.GEIGER and S.OTSUKI: The metabolic pattern of the brain in brain perfusion experiments in vivo II. Pyruvate and lactate formation from ¹⁴C-labelled

- aspartate. J. Neurochem. 10, 405 (1963)
39. GONDA, O. and J.H.QUASTEL: Succinate aminoacid inter-relations in rat brain cortex in vitro. Nature (Lond.) 193, 138 (1962)
40. GORDON, M.W., J.A.SIMS, R.K.HANSON and R.E.KUTTNER: The effects of some psychopharmacological agents and other drugs on the uptake of an amino acid by brain. J. Neurochem. 9, 477 (1962)
41. GOTTSTEIN, U., A.BERNSMIEIER und I.SEDLMAYER: Der Kohlenhydratstoffwechsel des menschlichen Gehirns. I. Untersuchungen mit substratspezifischen enzymatischen Methoden bei normaler Hirndurchblutung. Klin. Wschr. 41, 943 (1963)
42. HANNIG, K.: Erfahrungen mit der quantitativen Aminosäurebestimmung an Ionenaustauschersäulen und automatischer Registrierung der Ergebnisse. Clin. chim. Acta 4, 51 (1959)
43. HIMWICH, H.E.: Brain metabolism and cerebral disorders. Baltimore: Williams & Wilkins Company 1951
44. HIMWICH, W.A. and H.E.HIMWICH: Pyruvic acid exchange of the brain. J. Neurophysiol. 9, 133 (1946)
45. HIMWICH, H.E. and W.A.HIMWICH: The permeability of the blood-brain barrier to glutamic acid in the developing rat. In: H.WAELSCH, Biochemistry of the developing nervous system, p. 202. New York: Academic Press, Inc. Publ. 1955
46. IBER, P.L. and T.C.CHALMERS: Biochemical observations on the use of l-glutamic acid in the treatment of hepatic coma. J. clin. Invest. 36, 706 (1957)
47. KALIN, H. and P.HANDLER: The metabolism of parenterally administered amino acids. II. Urea synthesis. J. biol. Chem. 188, 193 (1951)
48. KETY, S.S.: Changes in cerebral circulation and oxygen consumption which accompany maturation and aging. In: H.WAELSCH, Biochemistry of the developing nervous system, p. 208. New York: Acad. Press. 1955
49. KETY, S.S.: Blood flow and metabolism of the human brain in health and disease. In: K.A.C.ELLIOT, I.H.PAGE and

- J.H.QUASTEL, *Neurochemistry*, p. 294. Springfield, Ill.: Ch.C.Thomas Publ. 1955
50. KETY, S.S.: Human cerebral blood flow and oxygen consumption as related to aging. *J. chron. Dis.* 5, 478 (1956)
 51. KETY, S.S. and C.F.SCHMIDT: The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentration. *Amer. J. Physiol.* 143, 33 (1945)
 52. KETY, S.S. and C.F.SCHMIDT: The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: Theory, procedure and normal values. *J. clin. Invest.* 27, 476 (1948)
 53. KINI, M.M. and J.H.QUASTEL: Carbohydrat-amino acid interrelations in brain cortex in vitro. *Nature (London)* 184, 252 (1959)
 54. KNAUFF, H.G.: Über die freien Aminosäuren des Zentralnervensystems und ihren Stoffwechsel. *Habil.-Schr. München* 1961
 55. KNAUFF, H.G. und F.BÖCK: Über die freien Gehirnamino-säuren und das Äthanolamin der normalen Ratte, sowie über das Verhalten dieser Stoffe nach experimenteller Insulinhypoglykämie. *J. Neurochem.* 6, 171 (1961)
 56. KNAUFF, H.G., A.GEORGI, K.MATZEN und E.HARDY: Der Einfluß toxischer Leberschäden auf das Spektrum der freien Blutaminosäuren. *Klin. Wschr.* 41, 9 (1963)
 57. KNAUFF, H.G., U.GOTTSTEIN und B.MILLER: Untersuchungen über den Austausch von freien Aminosäuren und Harnstoff zwischen Blut und Zentralnervensystem. *Klin. Wschr.* 42, 27 (1964)
 58. KNAUFF, H.G., D.MARX und G.MAYER: Das Verhalten der Proteine und der serin- und colaminhaltigen Phosphatide des Zentralnervensystems während der Insulinhypoglykämie. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* 326, 227 (1961)
 59. KNAUFF, H.G. und P.SCHABERT: Zur quantitativen Aminosäurebestimmung in Körperflüssigkeiten und Organextrakten nach Elutionschromatographie an Ionenaustauschersäulen mit automatischer Registrierung der Ergebnisse. *Klin. Wschr.* 38, 23 (1960)
 60. KNAUFF, H.G., P.SCHABERT und H.ZICKGRAF: Die Konzentration der freien Aminosäuren im Liquor cerebrospinalis

und ihre Beziehungen zur Konzentration der freien Plasmaamino-säuren. Klin. Wschr. 39, 778 (1961)

61. KNAUFF, H.G., H.SELMAIR und A.REITLINER: Untersuchungen über die freien Aminosäuren in Harn und Blutplasma von Gesunden und Leberkranken. Klin. Wschr. 38, 812 (1960)
62. KNAUFF, H.G., H.SELMAIR und H.ZICKGRAF: Die freien Aminosäuren in Ascites und Pleurapunktaten. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 318, 73 (1960)
63. KNAUFF, H.G., D.SHEYBOLD und B.MILLER: Die freien Plasmaamino-säuren bei Lebercirrhose und Hepatitis. Klin. Wschr. 42, 326 (1964)
64. KNAUFF, H.G. und F.WINDSHEIMER: Das Verhalten von Gesamtaminostickstoff und 21 freien Plasmaamino-säuren bei der experimentellen Leberschädigung durch Tetrachlorkohlenstoff. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac. 239, 442 (1960)
65. KNAUFF, H.G. und F.WINDSHEIMER: Über das Verhalten der freien Plasmaamino-säuren bei der experimentellen Leberschädigung durch Tetrachlorkohlenstoff. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 66, 487 (1960)
66. LAJTHA, A., S.FURST, A.GERSTEIN and H.WAELSCH: Amino acid and protein metabolism of the brain. I. Turnover of free and protein bound lysine in brain and other organs. J. Neurochem. 1, 289 (1957)
67. LAJTHA, A., S.BERL and H.WAELSCH: Amino acid and protein metabolism of the brain. IV. The metabolism of glutamic acid. J. Neurochem. 3, 322 (1955)
68. LAJTHA, A.: Amino acid and protein metabolism of the brain. V. Turnover of leucin in mouse tissues. J. Neurochem. 2, 358 (1959)
69. LAJTHA, A. and J.TOTH: The brain barrier system II. Uptake and transport of amino acids by the brain. J. Neurochem. 8, 216 (1961)
70. LAJTHA, A. and J.TOTH: The brain barrier system III. The efflux of intracerebrally administered amino acids from the brain. J. Neurochem. 9, 199 (1962)
71. LASSEN, N.A.: Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. Physiol. Rev. 39, 183 (1959)

72. MANN, F.C.: The effect of complete and of partial removal of the liver. Medicine (Baltimore) 6, 419 (1927)
73. McDERMOTT, W.V., R.D. ADAMS and A.G. RIDELL: Ammonia metabolism in man. Ann. Surg. 140, 539 (1954)
74. McDERMOTT, W.V., J. WARKHAM and A.G. RIDELL: Treatment of hepatic coma with l-glutamic acid. New Engl. J. Med. 253, 1093 (1955)
75. McDERMOTT, W.V., D.H. HENNESSY and C. LAUMONT: The metabolic effect of glutamic acid and arginine in "hepatic coma" with hyperammoniemia. J. clin. Invest. 36, 913 (1957)
76. McILWAIN, H.: Biochemistry of the central nervous system. London: I. and A. Churchill 1959
77. MOORE, S., D.H. SPACKMAN and W.H. STEIN: Chromatography of amino acids on sulfonated polystyrene resins. An improved system. Analyt. Chem. 30, 1185 (1958)
78. MOORE, S. and W.H. STEIN: Chromatography of amino acids on sulfonated polystyrene resins. J. biol. Chem. 192, 663 (1951)
79. MOORE, S. and W.H. STEIN: Procedures for the chromatographic determination of amino acids on four per cent cross-linked sulfonated polystyrene resins. J. biol. Chem. 211, 893 (1954)
80. MÜTING, D.: Der Aminosäurehaushalt des Menschen. Arzneimittel-Forsch., 8. Beih. 79 (1958)
81. NAJARIAN, J.S. and H.A. HARPER: Comparative effect of arginine and monosodium glutamate on blood ammonia. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 92, 560 (1956)
82. NAJARIAN, J.S. and H.A. HARPER: A comparison of arginine and l-glutamic acid in the treatment of ammonia toxicity. Surgical Forum, Clinical Congr. 1956, vol. 7, p. 438. Chicago: Amer. College of Surgeons 1957.
83. NAJARIAN, J.S. and H.A. HARPER: Etiology and treatment of ammonia intoxication associated with disease of the liver. Surg. Gynec. Obstet. 106, 577 (1958)
84. NAJARIAN, J.S., H.A. HARPER and H.J. MCCORKLE: Amino acid therapy of ammonia intoxication. Surgery 44, 11 (1958)
85. OEPEN, H. und I. OEPEN: Vergleich der Aminosäurespektren unterschiedlich enteiweißter Blutseren. Klin. Wschr. 41, 921 (1963)
86. OTSUKI, S., A. GEIGER and G. GOILBOS: The metabolic pattern of the brain in brain perfusion experiments in vivo. I. The quantitative significance of CO₂ assimilation in the metabolism of the brain. J. Neurochem. 10, 397 (1963)

37. PETERS, J.P. und D.D.vanSLYKE: Abderhaldens Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. V, Teil 10, I.
38. PHILAK, E.A., S.SHERLOCK and W.H.J.SUMMERSKILL: Blood ammonia levels in liver disease and "hepatic coma". Lancet 1955, I, 836
39. POSNER, J.B. and F.PLUM: The toxic effect of carbon dioxide and acetazolamide in hepatic encephalopathy. J.clin. Invest. 39, 1246 (1960)
40. QUASTEL, J.H.: Brain tissue respiration. Biochemical report, shortened version. 7th Internat. Congr. of Neurology 1961 in Rome.
41. RICHTER, D. and R.M.C.DAWSON: The ammonia and glutamine content of the brain. J. biol. Chem. 176, 1199 (1948)
42. ROBERTS, R.B., J.B.FLEXNER and L.B.FLEXNER: Biochemical and physiological differentiation during morphogenesis. XXIII. Further observations relating to the synthesis of amino acids and proteins by the cerebral cortex and liver of the mouse. J. Neurochem. 4, 78 (1959)
43. ROWE, G.G., G.M.AAXWE L, O.A.CASTILLO, D.J.FREEMANN and C.W.CRUMPTON: A study in man of cerebral blood flow and cerebral glucose, lactate and pyruvate metabolism before and after eating. J. clin. Invest. 38, 2154 (1959)
44. SACKS, W.: Cerebral metabolism of isotopic glucose in normal human subjects. J. appl. Physiol. 10, 37 (1957)
45. SACKS, W.: Cerebral metabolism of glucose-3-C¹⁴, pyruvate-1-C¹⁴ and lactate-1-C¹⁴ in mental disease. J. appl. Physiol. 16, 175 (1962)
46. SCHEINBE, G.P. and L.A.STEAD jr.: The cerebral blood flow in male subjects as measured by the nitrous oxide technique. Normal values for blood-flow, oxygene utilization, glucose utilization and peripheral resistance, with observations on the effect of fitting and anxiety. J. clin. Invest. 28, 1163 (1949)
47. SCHMIDT, E. und F.W.SCHMIDT: Enzym-Nuster menschlicher Gewebe, Klin. Wschr. 38, 957 (1960)
48. SCHWARZ, R., G.B.PHILLIPS, G.J.GABUZDA and C.S.DAVIDSON: Blood ammonia and electrolytes in hepatic coma. J. Lab. clin. Med. 42, 499 (1953)

99. SCHWERIN, P., S.P.BESSMAN and H.WAELSCH: The uptake of glutamic acid and glutamine by brain and other tissues of the rat and mouse. *J. biol. Chem.* 189, 793 (1951)
100. SHERLOCK, S.: Pathogenesis and management of hepatic coma. *Amer. J. Med.* 24, 805 (1958)
101. SPORN, M.B., W.DINGMAN and A.DEFALCO: A method for studying metabolic pathways in the brain of the intact animal. The conversion of proline to other amino acids. *J. Neurochem.* 4, 141 (1959)
102. SPORN, M.B., W.DINGMAN, A.DEFALCO and R.K.DAVIES: Formation of urea from arginine in the brain of the living rat. *Nature (Lond.)* 183, 1520 (1959)
103. SPORN, M.B., W.DINGMAN, A.DEFALCO and R.K.DAVIES: The synthesis of urea in the living rat brain. *J. Neurochem.* 5, 62 (1959)
104. STABENAU, J.R., K.S.WARREN and D.P.RALL: The role of pH-gradient in the distribution of ammonia between blood and cerebrospinal fluid, brain and muscle. *J. clin. Invest.* 38, 373 (1959)
105. SPACKMAN, D.H., W.STEIN and S.MOORE: Automatic recording apparatus for use in the chromatography of amino acids. *Analyt. Chem.* 30, 1190 (1958)
106. SULLIVAN, W.T. and L.M.STRONG: Microbiological assay of free L-glutamic acid in brain. *Fed. Proc.* 13, 148 (1954)
107. SUMMERSKILL, W.H.J., S.J.WOLFE and C.S.DAVIDSON: The metabolism of ammonia and alpha-keto-acids in liver disease and hepatic coma. *J. clin. Invest.* 26, 561 (1957)
108. TIGERMAN, H. and R.McVICAR: Glutamine, glutamic acid, ammonia administration and tissue glutamine. *J. biol. Chem.* 189, 793 (1951)
109. VRBA, R., L.K.GAITONDE and D.RICHTER: Conversion of glucose carbon into protein in the brain and other organs of the rat. *J. Neurochem.* 9, 465 (1962)
110. WADDEL, W.J. and T.C.BUTLER: The distribution and excretion of phenobarbital. *J. clin. Invest.* 36, 1217 (1957)
111. WAELSCH, H.: Metabolism of proteins and amino acids. In: D.RICHTER, Metabolism of the nervous system, p. 431. London: Pergamon Press 1957.

112. WALSHE, J.M.: The effect of glutamic acid on the coma of hepatic failure. Lancet 264 I, 1075 (1953)
113. WARREN, K.S. and D.G.NATHAN: The passage of ammonia across the blood-brain-barrier and its relation to blood pH. J. clin. Invest. 37, 1724 (1958)
114. WEBSTER, L.T. and G.J.GABUZDA: Ammonium uptake by the extremities and brain in hepatic coma. J. clin. Invest. 37, 414 (1958)
115. WECHSLER, R.L., W.CRUM and I.L.A.ROTH: The blood flow and oxygen consumption of the human brain in hepatic coma. Clin. Res. Proc. 2, 74 (1954)
116. WEIL-MALHERBE, H.: Der Energiestoffwechsel des Gehirns. Münch. Med.Wschr. 104, 21 (1962)
117. YOUNG, W.K., J.V.V.JOHNSON, H.E.TICKTIN and J.F.FAZEKAS: Effects of combined administration of ammonium-binding substances in hepatic encephalopathy. Amer. J. med. Sci. 238, 96 (1959)
118. ZÖLLNER, N. und P.BIRK: Die Bestimmung des Blutammoniaks und ihre Ergebnisse bei Leberkrankheiten. Klin. Wschr. 36, 570 (1958).

T A B E L L E N

Substanz	Fehlerbreite	Substanz	Fehlerbreite
α -Abs	$\pm 9 \%$	Leu	$\pm 2 \%$
Ala	$\pm 2 \%$	Lys	$\pm 2 \%$
Arg	$\pm 4 \%$	Met	$\pm 5 \%$
Asp	$\pm 9 \%$	Orn	$\pm 4 \%$
Cys-SO ₃	$\pm 5 \%$	Phe	$\pm 3 \%$
Glu-NH ₂	$\pm 5 \%$	Pro	$\pm 2 \%$
Glu	$\pm 7 \%$	Ser	$\pm 8 \%$
Gly	$\pm 3 \%$	Taurin	$\pm 3 \%$
Harnstoff	$\pm 2 \%$	Thr	$\pm 9 \%$
His	$\pm 6 \%$	Tyr	$\pm 3 \%$
Ileu	$\pm 2 \%$	Val	$\pm 2 \%$

Tabelle 1 : Fehlerbreite der Bestimmungsmethodik

Als Maß der methodischen Fehlerbreite diene der mittlere Fehler (Standardabweichung **6**) einer Reihenbestimmung aus mindestens fünf Einzelanalysen des gleichen Blutplasmas, ausgedrückt in Prozent des Mittelwertes.

(α -Abs = α -Aminobuttersäure)

Nr.	Name	Kranken- blatt-Nr.	Al- ter	Ge- schl.	D I A G N O S E
1	T.W.	11/ 907/60	60	w	Kopfschmerzen, essentielle Hypertonie, Arteriosklerose
2	H.B.	11/ 330/59	60	m	Kopfschmerzen bei Bronchialcarcinom
3	K.R.	11/2129/59	59	w	Schwindel ohne Anhalt für Organveränderung
4	B.W.	11/ 457/59	69	m	Essentielle Hypertonie, Arteriosklerose
5	E.S.	11/2634/59	43	w	Inselzelladenom im Zustand der Hypoglykämie
6	X.S.	11/ 686/60	60	m	Schwindel und Kopfschmerzen bei Hyperthyreose, leichte Leberfunktionsstörung
7	A.W.	11/ 848/60	57	m	Parkinsonismus (Arteriosklerose)
8	S.S.		34	w	Schwindel und Kopfschmerzen, Hyperthyreose
9	F.K.	11/1162/60	60	m	Essentielle Hypertonie, Arteriosklerose
10	J.O.	11/1828/60	47	w	Lues cerebrospinalis mit Verdacht auf Arteriitis der Art. spinalis
11	A.S.	11/2028/60	50	w	Vasomotorische Kopfschmerzen, leichte Hyperthyreose
12	H.R.	11/1640/60	37	w	Vasomotorische Kopfschmerzen
13	H.G.	11/ 376/61	57	w	Vegetative Labilität
14	A.K.	11/1651/61	44	w	Lues cerebrospinalis
15	G.B.	11/2319/61	31	w	Kopfschmerzen, leichte Hyperthyreose, Spondylarthrosis ankylopoetica
16	E.W.	11/2332/61	72	w	Kopfschmerzen (früher Hypertonie), Arteriosklerose
17	M.F.	11/2606/61	54	w	Kopfschmerzen, Zustand nach Pleuritis
18	E.Z.	11/2482/61	42	w	Hyperthyreose, vegetative Labilität
19	H.W.	11/2453/61	53	m	Konzentrationschwäche, Arteriosklerose, Stenokardie
20	E.R.	11/2911/61	58	w	Amyotrophische Lateralsklerose
21	K.B.		50	m	Tabes dorsalis
22	L.B.	11/ 958/61	29	w	Schwindel, leichte Hyperthyreose
23	G.S.	11/2961/62	56	m	Diabetes mellitus mit Polyneuropathie
24	A.F.	11/2630/58	24	w	Morbus Wilson
25	A.W.	11/1536/61	60	m	Lebercirrhose, Ascites

Tabelle 2 : Übersicht über Alter, Geschlecht, klinische Diagnose und einige Blutchemische Werte der Patienten, deren hirnarteriovenöse Aminosäuredifferenzen untersucht wurden.

Substanz	1	2	3	4	5a
α -Abs.....		0,5 - $\frac{0,5}{1,0}$ 100 %			
Ala.....	32,7 - 0,5 33,2 2 %	16,6 + $\frac{1,7}{14,9}$ 10 %	26,5 + 0,2 26,3 1 %	13,7 + $\frac{1,7}{12,0}$ 12 %	18,9 + 0,3 18,6 2 %
Arg.....	3,5 - $\frac{0,9}{4,4}$ 25 %			3,2 $\pm$ 0 3,2 $\pm$ 0	
Asp.....		1,2 - $\frac{0,6}{1,8}$ 50 %		3,3 + $\frac{0,7}{2,6}$ 21 %	
Cys-SO ₃ ...	5,4 - $\frac{1,6}{7,0}$ 30 %	1,6 $\pm$ 0 1,6 $\pm$ 0			
Glu-NH ₂ } Asp-NH ₂ } Ser }	47,9 - 4,2 52,1 9 %	26,6 + 3,0 23,6 11 %	37,4 + $\frac{12,0}{25,4}$ 32 %	49,6 + 5,9 43,7 12 %	18,1 + 4,0 14,1 22 %
Glu.....	6,5 - $\frac{4,6}{11,1}$ 70 %	9,2 + $\frac{2,3}{6,9}$ 25 %	6,5 - $\frac{0,9}{7,4}$ 14 %	7,4 - $\frac{3,1}{10,5}$ 42 %	9,5 + $\frac{5,3}{4,2}$ 55 %
Gly.....	20,1 $\pm$ 0 20,1 $\pm$ 0	10,3 $\pm$ 0 10,3 $\pm$ 0	10,7 + $\frac{2,2}{8,5}$ 20 %	15,5 + $\frac{2,0}{13,5}$ 13 %	16,4 - 0,5 16,9 3 %
Harnstoff.	760,9 + 118,2 642,7 15 %	527,3 + $\frac{146,5}{380,8}$ 28 %	467,6 - $\frac{190,1}{657,7}$ 40 %		346,2 - 16,9 363,1 5 %
His.....	13,5 - 0,2 13,7 1 %			8,1 $\pm$ 0 8,1 $\pm$ 0	
Ileu.....	9,1 $\pm$ 0 9,1 $\pm$ 0	3,9 + 0,2 3,7 5 %	5,5 - 0,1 5,6 2 %		3,4 - $\frac{0,3}{3,7}$ 9 %
Leu.....	18,4 + $\frac{1,9}{16,5}$ 10 %	6,7 + 0,4 6,3 6 %	13,1 - 0,2 13,3 1 %		2,8 + $\frac{0,4}{2,4}$ 14 %
Lys.....	7,0 - $\frac{1,1}{8,1}$ 16 %	2,7 - $\frac{0,6}{3,3}$ 22 %		8,5 - 0,1 8,6 1 %	
Met.....		1,3 - $\frac{0,4}{1,7}$ 31 %			
Orn.....	4,8 $\pm$ 0 4,8 $\pm$ 0	4,2 + $\frac{1,3}{2,9}$ 31 %		2,8 - $\frac{0,7}{3,5}$ 25 %	
Phe.....	7,8 - $\frac{1,6}{9,4}$ 20 %	4,0 - $\frac{0,6}{4,6}$ 15 %	4,5 + 0,2 4,3 4 %		2,5 - 0,1 2,6 4 %
Pro.....	40,0 + 2,8 37,2 7 %	10,0 - $\frac{0,9}{10,9}$ 9 %	23,5 + 0,9 22,6 4 %		15,0 - $\frac{2,5}{17,5}$ 17 %
Ser.....					
Taurin....	5,4 + 0,5 4,9 9 %	4,7 + 0,5 4,2 11 %	3,7 - 0,3 4,0 8 %		5,1 + $\frac{1,5}{3,6}$ 30 %
Thr.....	11,3 + $\frac{2,1}{9,2}$ 18 %	6,1 - $\frac{1,2}{7,3}$ 20 %	7,6 - 0,7 8,3 9 %	6,7 + $\frac{1,0}{5,7}$ 15 %	5,5 - 0,3 5,8 5 %
Tyr.....		4,4 - $\frac{0,6}{5,0}$ 14 %	5,1 + 0,5 4,6 10 %		2,4 $\pm$ 0 2,4 $\pm$ 0
Val.....	27,8 + 1,6 26,2 6 %	12,6 $\pm$ 0 12,6 $\pm$ 0	21,9 - $\frac{7,3}{29,2}$ 33 %		6,6 - 0,4 7,0 6 %
α -Amino-N.	261,2 - 5,8 267,0 2 %	126,6 + 4,0 122,6 3 %	166,0 + 6,5 159,5 4 %	118,8 + 7,4 111,4 6 %	106,2 + 7,4 98,8 7 %

Tabelle 3 : Linke Spalte: Aminosäurekonzentrationen in $\mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$ Plasma im arteriellen (oberer Wert) und venösen (unterer Wert) Hirnblut.

Rechte Spalte: arteriovenöse Aminosäuredifferenzen in μMol

6	7	8	9	10	11
			$3,1 + \frac{0,6}{2,5} 19\%$	$1,5 - \frac{0,7}{2,2} 47\%$	$5,3 + \frac{0,2}{5,1} 4\%$
$21,9 - \frac{0,1}{22,0} 1\%$	$19,1 - \frac{2,5}{21,6} 13\%$	$31,1 - \frac{3,8}{34,9} 12\%$	$22,5 + \frac{0,7}{21,8} 3\%$	$15,8 + \frac{0,2}{15,6} 1\%$	$20,9 + \frac{1,8}{19,1} 9\%$
	$3,3 \pm 0$	$5,1 \pm 0$	$2,8 + \frac{0,6}{2,2} 21\%$	$1,5 - \frac{1,0}{2,5} 70\%$	$4,8 + \frac{2,4}{2,4} 50\%$
	$3,9 + \frac{0,5}{3,4} 13\%$		$3,6 + \frac{1,0}{2,6} 28\%$		
$37,2 - \frac{1,1}{38,3} 3\%$	$31,8 - \frac{11,2}{43,0} 36\%$	$50,8 - \frac{0,2}{51,0} 1\%$	$48,7 - \frac{8,4}{57,1} 17\%$	$33,0 + \frac{0,8}{32,2} 2\%$	$29,4 - \frac{7,7}{37,1} 26\%$
$3,2 - \frac{0,3}{3,5} 9\%$	$2,5 - \frac{1,5}{4,0} 60\%$	$5,0 - \frac{0,8}{5,8} 16\%$	$2,1 + \frac{0,1}{2,0} 5\%$	$2,1 - \frac{0,7}{2,8} 33\%$	$4,5 + \frac{0,5}{4,0} 11\%$
$16,4 - \frac{1,1}{17,5} 7\%$	$12,8 - \frac{2,8}{15,6} 22\%$	$18,5 - \frac{5,0}{23,5} 27\%$	$15,7 - \frac{1,4}{17,1} 9\%$	$13,6 + \frac{2,1}{11,5} 15\%$	$21,5 + \frac{4,3}{17,2} 20\%$
$383,0 + \frac{3,7}{379,3} 1\%$	$373,8 - \frac{47,9}{421,7} 13\%$	$612,7 - \frac{8,3}{621,0} 1\%$	$536,1 - \frac{5,9}{542,0} 1\%$	$263,2 - \frac{26,8}{290,0} 10\%$	$290,5 + \frac{11,1}{279,4} 4\%$
	$10,6 - \frac{3,1}{13,7} 29\%$	$14,8 + \frac{0,4}{14,4} 3\%$	$12,3 + \frac{4,5}{7,8} 37\%$	$8,7 + \frac{1,1}{7,6} 13\%$	$8,1 - \frac{0,3}{8,4} 4\%$
	$8,7 \pm 0$	$7,8 - \frac{1,2}{9,0} 15\%$	$5,4 + \frac{0,2}{5,2} 4\%$	$4,0 + \frac{0,6}{3,4} 15\%$	$4,5 + \frac{0,2}{4,3} 4\%$
	$17,4 - \frac{1,1}{18,5} 6\%$	$20,3 + \frac{3,2}{17,1} 16\%$	$15,2 + \frac{3,1}{12,1} 20\%$	$8,4 - \frac{0,5}{8,9} 6\%$	$14,4 + \frac{2,6}{11,8} 18\%$
	$5,7 \pm 0$	$13,5 + \frac{3,4}{10,1} 25\%$	$7,4 + \frac{1,6}{5,8} 22\%$	$6,7 + \frac{0,2}{6,5} 3\%$	$7,7 + \frac{3,3}{4,4} 43\%$
$1,9 + \frac{0,3}{1,6} 16\%$		$1,6 - \frac{0,8}{2,4} 50\%$		$1,4 - \frac{0,3}{1,7} 21\%$	$1,5 - \frac{0,1}{1,6} 7\%$
	$2,6 \pm 0$	$3,7 - \frac{1,0}{4,7} 27\%$	$2,9 + \frac{1,0}{1,9} 34\%$	$2,0 - \frac{0,5}{2,5} 25\%$	$2,9 + \frac{1,0}{1,9} 34\%$
		$6,1 + \frac{0,5}{5,6} 8\%$	$5,8 \pm 0$	$3,6 - \frac{0,8}{4,4} 22\%$	$4,6 + \frac{0,3}{4,3} 7\%$
$39,3 + \frac{2,7}{36,6} 7\%$	$25,0 - \frac{1,1}{26,1} 4\%$	$20,2 + \frac{1,7}{18,5} 8\%$	$18,1 + \frac{0,6}{17,5} 3\%$	$12,8 + \frac{2,5}{10,3} 20\%$	$17,5 + \frac{2,1}{15,4} 12\%$
$4,9 + \frac{0,7}{4,2} 14\%$	$3,6 - \frac{1,4}{5,0} 39\%$	$4,6 \pm 0$	$6,3 + \frac{1,0}{5,3} 16\%$	$2,2 - \frac{0,4}{2,6} 18\%$	$5,0 + \frac{0,8}{4,2} 16\%$
$8,4 + \frac{0,5}{7,9} 6\%$	$15,0 + \frac{2,9}{12,1} 19\%$	$8,4 - \frac{0,6}{9,0} 7\%$	$11,3 + \frac{2,6}{8,7} 23\%$	$8,4 + \frac{3,5}{4,9} 42\%$	$14,4 + \frac{8,4}{6,0} 58\%$
	$5,5 - \frac{1,7}{7,2} 31\%$	$7,6 - \frac{0,3}{7,9} 4\%$	$2,1 \pm 0$	$2,5 - \frac{1,1}{3,6} 44\%$	$6,3 + \frac{0,7}{5,6} 11\%$
$16,2 - \frac{3,7}{19,9} 23\%$	$23,6 - \frac{1,8}{25,4} 8\%$	$21,8 - \frac{6,5}{28,3} 30\%$	$20,3 + \frac{0,1}{20,2} 1\%$	$13,0 + \frac{0,9}{12,1} 7\%$	$21,3 + \frac{3,0}{18,3} 14\%$
$149,4 - \frac{2,1}{151,5} 1\%$	$191,1 - \frac{24,8}{215,9} 13\%$	$240,9 - \frac{11,0}{251,9} 5\%$	$205,6 + \frac{14,2}{191,4} 7\%$	$141,2 + \frac{5,9}{135,3} 4\%$	$194,6 + \frac{23,5}{171,1} 12\%$

Plasma (oberer Wert). Aufnahmen sind durch + und Abgaben durch - bezeichnet.
 Die Differenzen sind unterstrichen. Darunter findet sich der jeweilige
 Kontraktionsrate (arteriovenöse Differenz in Prozent des arteriellen Wertes aus-

12	13	14	15	16	17
2,8 + $\frac{0,7}{25\%}$ 2,1	6,0 + $\frac{2,5}{42\%}$ 3,5	1,3 - $\frac{0,3}{25\%}$ 1,6	2,0 - $\frac{1,3}{60\%}$ 3,3	4,1 + 0,8 3,3 20 %	1,4 - $\frac{1,0}{71\%}$ 2,4
11,5 + $\frac{3,9}{34\%}$ 7,6	14,6 - $\frac{5,0}{34\%}$ 19,6	22,9 + $\frac{13,6}{59\%}$ 9,3	8,6 - $\frac{0,9}{11\%}$ 9,5	20,0 - 0,3 20,3 2 %	24,3 - $\frac{1,2}{5\%}$ 25,5
2,9 + $\frac{0,9}{31\%}$ 2,0					0,9 + $\frac{0,9}{100\%}$ 0
0,8 - $\frac{0,2}{25\%}$ 1,0					
	3,7 + 0,4 3,3 10 %	2,1 - $\frac{0,4}{15\%}$ 2,5	1,5 + $\frac{0,8}{50\%}$ 0,7	1,1 - 0,1 1,2 5 %	1,1 + 0,1 1,0 7 %
35,3 + 0,9 34,4 3 %	47,8 - 2,3 50,1 5 %	51,9 - 11,9 63,8 23 %	43,1 + 2,0 41,1 5 %	89,0 + 15,0 74,0 17 %	54,6 - $\frac{19,6}{36\%}$ 74,2
2,7 + $\frac{1,1}{41\%}$ 1,6	2,4 + $\frac{0,7}{32\%}$ 1,7	5,7 + $\frac{2,3}{40\%}$ 3,4	0,8 0,8 ± 0	1,1 - $\frac{0,3}{30\%}$ 1,4	6,5 + $\frac{3,6}{55\%}$ 2,9
6,1 + 0,2 5,9 3 %	9,4 - $\frac{1,0}{10\%}$ 10,4	10,3 + $\frac{0,9}{8\%}$ 9,4	4,0 - $\frac{0,3}{8\%}$ 4,3	8,4 + $\frac{1,5}{18\%}$ 6,9	7,4 - $\frac{1,7}{23\%}$ 9,1
204,2 - 47,4 251,6 23 %	621,3 - 8,7 630,0 1 %	232,7 - $\frac{38,1}{16\%}$ 270,8	436,6 + 1,7 434,9 1 %	418,4 + $\frac{46,9}{11\%}$ 371,5	661,0 + 17,1 643,9 3 %
7,8 + 0,5 7,3 6 %					
2,7 ± 0 2,7	3,9 - $\frac{1,0}{25\%}$ 4,9	4,0 - $\frac{0,9}{20\%}$ 4,9	3,6 - 0,2 3,8 6 %	2,3 - $\frac{1,0}{36\%}$ 3,3	5,0 - 0,2 5,2 4 %
7,0 - 0,1 7,1 1 %	11,8 + 0,7 11,1 6 %	8,2 - $\frac{1,4}{17\%}$ 9,6	6,3 6,3 ± 0	6,4 - 0,2 6,6 4 %	11,1 + $\frac{3,2}{29\%}$ 7,9
3,5 + $\frac{1,7}{48\%}$ 1,8					
0,7 ± 0 0,7	1,8 + $\frac{0,4}{22\%}$ 1,4	1,5 - 0,1 1,6 13 %	0,8 - $\frac{0,8}{100\%}$ 1,6	0,8 - $\frac{1,3}{150\%}$ 2,1	0,9 - $\frac{0,7}{68\%}$ 1,6
2,2 + $\frac{0,8}{36\%}$ 1,4					
2,7 + $\frac{0,4}{15\%}$ 2,3	4,8 + 0,1 4,7 2 %	3,4 - $\frac{0,8}{22\%}$ 4,2	3,6 - $\frac{0,4}{12\%}$ 4,0	2,7 - $\frac{0,4}{16\%}$ 3,1	4,1 - 0,2 4,3 6 %
14,1 + $\frac{1,6}{11\%}$ 12,5	18,0 - $\frac{3,7}{20\%}$ 21,7	17,6 - $\frac{2,1}{12\%}$ 19,7	17,6 + $\frac{7,7}{45\%}$ 9,9	16,3 - $\frac{2,6}{11\%}$ 18,9	11,1 - $\frac{2,6}{23\%}$ 13,7
3,6 ± 0 3,6	4,9 + $\frac{0,5}{10\%}$ 4,4	3,5 + 0,1 3,4 3 %	3,0 + $\frac{0,5}{18\%}$ 2,5	3,7 + 0,1 3,6 3 %	4,6 ± 0 4,6
3,9 + 0,4 3,5 10 %	8,2 - $\frac{2,9}{34\%}$ 11,1	9,3 - 0,5 9,8 5 %	4,7 - 0,8 5,5 16 %	4,0 - $\frac{2,0}{50\%}$ 6,0	5,9 - 1,1 7,0 18 %
3,9 + 0,3 3,6 8 %	5,6 - 0,2 5,8 3 %	4,1 - 0,3 4,4 8 %	2,9 - $\frac{0,3}{12\%}$ 3,2	1,6 - $\frac{0,7}{44\%}$ 2,3	8,0 + $\frac{3,1}{41\%}$ 4,9
10,1 + 0,4 9,7 4 %	23,8 + $\frac{2,7}{11\%}$ 21,1	13,8 - $\frac{4,9}{35\%}$ 18,7	10,7 + 0,7 10,0 7 %	15,3 + 0,8 14,5 5 %	23,6 - $\frac{2,3}{10\%}$ 25,9
124,3 + 13,5 110,8 11 %	166,7 - 8,1 174,8 5 %	159,6 - 6,7 166,3 4 %	113,2 + 6,7 106,5 6 %	176,8 + 9,3 167,5 5 %	170,5 - 19,7 190,2 12 %

Glutamin, Asparagin und Serin waren auf den meisten Chromatogrammen nur unvollständig getrennt, für sie wurde daher ein gemeinsamer Wert angegeben. Bei den Peaks 20, 21, 23 und 25 erlaubte eine bessere Trennung die Angabe zweier gesonderte Werte für Glutamin-asparagin (in Zeile $\text{Glu-NH}_2 + \text{Asp-NH}_2 + \text{Ser}$) und für Serin. ($\alpha\text{-Abs}$ = α -Aminobuttersäure).

20	21	22	23	24	25
1,2 ± 0 1,2 ± 0	1,1 ± 0 1,1 ± 0	1,2 + 0,1 1,1 4 %	0,7 - 0,2 0,9 19 %		1,7 + 0,3 1,4 16 %
23,4 - 0,4 23,8 2 %	20,8 + <u>2,3</u> 11,5 45 %	21,7 - 0,5 22,2 2 %	2,0 - <u>3,0</u> 5,0 142 %	36,4 + <u>11,4</u> 25,0 31 %	26,2 + <u>4,8</u> 21,4 18 %
			0,7 + <u>0,3</u> 0,4 41 %	2,7 + 0,2 2,5 7 %	2,4 + <u>0,7</u> 1,7 30 %
0,9 - <u>0,9</u> 1,8 100 %	0 - <u>0,9</u> 0,9	0,9 ± 0 0,9 ± 0		4,3 + <u>2,8</u> 1,5 65 %	
8,7 - 0,9 9,6 11 %	5,1 + <u>3,1</u> 2,0 61 %		10,3 + <u>2,9</u> 7,4 28 %		11,1 + <u>1,7</u> 9,4 15 %
23,3 + <u>5,3</u> 18,0 23 %	32,5 + <u>18,6</u> 13,9 57 %	18,8 + 4,1 14,7 22 %	0 ± 0 0 ± 0		102,0 + 16,2 85,8 16 %
7,6 + <u>2,4</u> 5,2 32 %	2,0 + <u>0,8</u> 1,2 42 %	5,0 + 0,6 4,4 12 %	2,3 + <u>2,3</u> 0 100 %	25,2 + <u>18,6</u> 6,6 74 %	0 ± 0 0 ± 0
9,4 + <u>3,3</u> 6,1 35 %	8,3 + <u>3,2</u> 5,1 38 %	11,8 + <u>3,2</u> 8,6 27 %	1,4 - <u>3,9</u> 5,3 275 %	19,7 + <u>5,0</u> 14,7 25 %	16,5 + <u>3,2</u> 13,3 19 %
525,5 - <u>143,7</u> 669,2 27 %	373,5 + 11,9 361,6 3 %	508,6 - 8,4 517,0 1 %	124,2 + <u>32,4</u> 91,8 26 %	351,3 - <u>99,9</u> 451,2 28 %	217,2 - <u>319,7</u> 536,9 26 %
			6,2 + 0,2 6,0 3 %	5,9 - 0,4 6,3 7 %	8,8 + 1,4 7,4 16 %
4,5 - <u>0,4</u> 4,9 9 %	3,0 + <u>1,1</u> 1,9 36 %	2,8 + <u>0,4</u> 2,4 12 %	2,1 + <u>0,6</u> 1,5 29 %	2,0 + <u>0,8</u> 1,2 40 %	4,2 + <u>0,5</u> 3,7 10 %
8,4 - <u>1,5</u> 9,9 17 %	5,6 + <u>1,7</u> 3,9 31 %	7,0 + <u>0,6</u> 6,4 9 %	4,1 + <u>0,3</u> 3,8 8 %	4,0 + <u>1,8</u> 2,2 45 %	6,8 + <u>0,7</u> 6,1 10 %
			2,1 - <u>0,5</u> 2,6 22 %	2,3 + <u>1,0</u> 1,3 43 %	5,6 + <u>1,9</u> 3,7 34 %
0,8 ± 0 0,8 ± 0	2,3 + <u>2,3</u> 0 100 %	0 ± 0 0 ± 0	0,6 - <u>0,6</u> 1,2 100 %	23,7 + <u>6,0</u> 17,7 25 %	1,8 + <u>0,4</u> 1,4 21 %
			1,8 + <u>0,7</u> 1,1 40 %	1,7 + 0,1 1,6 6 %	1,5 + <u>1,5</u> 0 100 %
3,5 - <u>1,6</u> 5,1 46 %	3,3 + <u>0,9</u> 2,4 27 %	4,7 - 0,1 4,8 2 %	3,4 + <u>1,3</u> 2,1 37 %	7,3 + <u>0,8</u> 6,5 11 %	8,9 + <u>0,9</u> 8,0 10 %
12,0 - <u>8,9</u> 20,9 74 %	26,2 + <u>11,2</u> 15,0 42 %	6,5 - <u>0,7</u> 7,2 10 %	1,1 + <u>1,1</u> 0 100 %		17,6 + 0,2 17,4 1 %
3,1 - 0,4 3,5 13 %	6,7 + <u>3,6</u> 3,1 54 %		2,2 - 0,3 2,5 15 %		11,8 + <u>3,8</u> 8,0 32 %
7,9 - 0,6 8,5 7 %	4,7 + 0,4 4,3 9 %	6,7 + 0,1 6,6 1 %	3,9 + <u>1,7</u> 2,2 45 %	4,2 - 0,1 4,3 2 %	6,9 - <u>0,9</u> 7,8 12 %
4,5 + <u>2,3</u> 2,2 50 %	5,2 + <u>1,9</u> 3,3 36 %	4,6 + 0,7 3,9 14 %	5,3 - 0,3 5,6 5 %	17,4 + <u>3,1</u> 14,3 18 %	9,7 - 0,1 9,8 1 %
0 - <u>0,7</u> 0,7	1,5 - <u>1,4</u> 2,9 100 %	0 ± 0 0 ± 0	3,7 + <u>3,7</u> 0 100 %	12,7 + <u>2,1</u> 10,6 16 %	15,7 + <u>1,8</u> 13,9 12 %
17,5 - <u>2,8</u> 20,3 16 %	17,8 + <u>10,2</u> 7,6 57 %	14,9 + 1,0 13,9 7 %	16,3 + <u>4,5</u> 11,8 28 %	7,9 - <u>2,5</u> 10,4 32 %	14,5 + <u>1,7</u> 12,8 12 %
136,7 - 5,8 142,5 4 %	146,1 + 66,0 80,1 45 %	106,6 + 9,5 97,1 9 %	70,2 + 10,8 59,4 15 %	177,5 + 50,8 126,7 29 %	273,7 + 40,7 233,0 15 %

	1	2	4	5a	5b	6	7	8	9
Hirndurchblutung	52,2	52,1	38,4	38,2	54,3	86,6	54,1	75,9	42,3
O ₂ -Verbrauch	3,14	3,59	2,54	2,79	3,26	4,76	2,81	3,86	3,17
α -Abs.....		- 0,26							+ 0,25
Ala.....	- 0,26	+ 0,88	+ 0,65	+ 0,11	- 0,11	- 0,09	- 1,35	- 2,88	+ 0,30
Arg.....	- 0,47		+ 0				+ 0	+ 0	+ 0,25
Asp.....		- 0,31	+ 0,27						
Cys-SO ₃	- 0,83	+ 0					+ 0,27		+ 0,42
Glu-NH ₂ } ...	- 2,19	+ 1,56	+ 2,27	+ 1,52	+ 1,19	- 0,95	- 6,06	- 0,15	- 3,55
Asp-NH ₂ } Ser									
Glu.....	- 2,40	+ 1,20	- 1,19	+ 2,02	+ 0,87	- 0,26	- 0,81	- 0,61	+ 0,04
Gly.....	+ 0	+ 0	+ 0,77	- 0,19	- 0,54	- 0,95	- 1,52	- 3,79	- 0,59
Harnstoff..	+61,70	+76,33		- 6,44	- 3,37	+ 3,20	-25,91	- 6,31	- 2,49
His.....	- 0,10		+ 0		+ 0,22		- 1,68	+ 0,30	+ 1,92
Ileu.....	+ 0	+ 0,10		- 0,11	+ 0		+ 0	- 0,91	+ 0,85
Leu.....	+ 0,99	+ 0,21		+ 0,15	- 0,05		- 0,59	+ 2,43	+ 1,31
Lys.....	- 0,57	- 0,31	- 0,04		+ 0		+ 0	+ 2,58	+ 0,68
Met.....		- 0,21				+ 0,26		- 0,61	
Orn.....	+ 0	+ 0,68	- 0,27				+ 0	- 0,76	+ 0,42
Phe.....	- 0,83	- 0,31		- 0,04	- 0,11			+ 0,38	+ 0
Pro.....	+ 1,46	- 0,47		- 0,95	+ 0,33	+ 2,33	- 0,59	+ 1,29	+ 0,25
Ser.....									
Taurin.....	+ 0,26	+ 0,26		+ 0,57	- 0,22	+ 0,61	- 0,76	+ 0	+ 0,42
Thr.....	+ 1,10	- 0,62	+ 0,38	- 0,11	+ 1,25	- 0,43	+ 1,57	- 0,46	+ 1,10
Tyr.....		- 0,31		+ 0	- 0,05		- 0,92	- 0,23	+ 0
Val.....	+ 0,83	+ 0		- 0,15	+ 0,33	- 3,20	- 0,97	- 4,94	+ 0,04
α^4 Amino-N..	- 3,03	+ 2,08	+ 2,84	+ 2,82	+ 0,59	- 1,82	-13,42	- 8,35	+ 6,00

Tabelle 4 : Hirndurchblutung und Sauerstoffverbrauch in ml pro 100 g Hirngewebe und Minute sowie Aminosäureaufnahme (+) oder -abgabe (-) in μ Mol pro 100 g Hirngewebe und Minute (signifikante Werte sind unterstrichen).

13	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
8,1	64,1	57,0	65,2	79,2	36,3	50,5	57,5	51,3	30,0	51,3	40,6
3,37	3,65	3,08	4,43	3,72	2,24	2,73	3,97	3,23	2,82	0,66	1,91
<u>1,45</u>	<u>- 0,83</u>	+ 0,46	<u>- 0,65</u>	+ 0,32	<u>- 0,36</u>	<u>± 0</u>	<u>± 0</u>	+ 0,05	- 0,06		+ 0,12
<u>2,91</u>	<u>- 0,58</u>	- 0,17	- 0,78	<u>- 6,50</u>	<u>- 1,05</u>	- 0,20	<u>+ 5,36</u>	- 0,26	<u>- 0,90</u>	<u>+ 5,85</u>	<u>+ 1,95</u>
									<u>+ 0,09</u>	<u>+ 0,10</u>	<u>+ 0,28</u>
				<u>± 0</u>	<u>- 0,07</u>	<u>- 0,46</u>		<u>± 0</u>		<u>+ 1,44</u>	
0,23	<u>+ 0,51</u>	- 0,06	+ 0,07	+ 0,08	<u>+ 0,18</u>	- 0,46	<u>+ 1,78</u>		<u>+ 0,87</u>		<u>+ 0,69</u>
1,34	+ 1,28	+ 8,55	<u>-12,78</u>	<u>+18,05</u>	<u>+ 8,60</u>	<u>+ 2,68</u>	<u>+10,70</u>	+ 2,10	<u>± 0</u>		+ 6,58
0,41	<u>± 0</u>	<u>- 0,17</u>	<u>+ 2,35</u>	<u>+ 1,34</u>	<u>- 4,13</u>	<u>+ 1,21</u>	<u>+ 0,46</u>	+ 0,31	<u>+ 0,69</u>	<u>+ 9,55</u>	<u>± 0</u>
0,58	<u>- 0,19</u>	<u>+ 0,86</u>	<u>- 1,11</u>	<u>+ 5,23</u>	<u>- 1,23</u>	<u>+ 1,67</u>	<u>+ 1,84</u>	<u>+ 1,64</u>	<u>- 1,17</u>	<u>+ 2,57</u>	<u>+ 1,30</u>
5,06	+ 1,09	<u>+26,73</u>	+11,15	<u>+105,34</u>	+ 5,04	<u>-72,57</u>	+ 6,84	- 4,31	<u>+ 9,72</u>	<u>-51,30</u>	<u>-129,80</u>
									+ 0,06	- 0,21	+ 0,57
0,58	- 0,13	<u>- 0,57</u>	- 0,13	<u>- 0,55</u>	<u>- 0,18</u>	<u>- 0,20</u>	<u>+ 0,63</u>	<u>+ 0,21</u>	<u>+ 0,18</u>	<u>+ 0,41</u>	<u>+ 0,20</u>
0,41	<u>± 0</u>	- 0,11	<u>+ 2,08</u>	<u>- 1,26</u>	<u>- 0,22</u>	<u>- 0,76</u>	<u>+ 0,98</u>	<u>+ 0,31</u>	<u>+ 0,09</u>	<u>+ 0,92</u>	<u>+ 0,28</u>
									<u>- 0,15</u>	<u>+ 0,51</u>	<u>+ 0,77</u>
0,23	<u>- 0,51</u>	<u>- 0,74</u>	<u>- 0,46</u>	<u>- 0,24</u>	<u>- 0,25</u>	<u>± 0</u>	<u>+ 1,32</u>		<u>- 0,18</u>	<u>+ 3,08</u>	<u>+ 0,16</u>
									<u>+ 0,21</u>	<u>+ 0,05</u>	<u>+ 0,61</u>
0,06	<u>- 0,26</u>	<u>- 0,23</u>	- 0,13	<u>+ 0,63</u>	<u>- 0,44</u>	<u>- 0,81</u>	<u>+ 0,54</u>	- 0,05	<u>+ 0,39</u>	<u>+ 0,41</u>	+ 0,37
2,15	<u>+ 4,94</u>	<u>- 1,48</u>	- 1,70	<u>- 2,85</u>	<u>- 0,40</u>	<u>- 4,50</u>	<u>+ 6,43</u>	<u>- 0,36</u>	<u>+ 0,33</u>		+ 0,08
						- 0,20	<u>+ 2,07</u>		- 0,09		<u>+ 1,54</u>
0,29	<u>+ 0,32</u>	+ 0,06	<u>± 0</u>	- 0,16	+ 0,07	- 0,30	+ 0,23	+ 0,05	<u>+ 0,51</u>	- 0,05	<u>- 0,37</u>
1,68	- 0,51	<u>- 1,14</u>	- 0,72	<u>- 3,32</u>	- 0,25	<u>+ 1,16</u>	<u>+ 1,09</u>	+ 0,36	- 0,09	<u>+ 1,59</u>	- 0,04
0,12	<u>- 0,19</u>	<u>- 0,40</u>	<u>+ 2,02</u>	<u>- 0,24</u>	<u>- 0,44</u>	<u>- 0,35</u>	<u>- 0,81</u>	<u>± 0</u>	<u>+ 1,11</u>	<u>+ 1,08</u>	<u>+ 0,73</u>
1,57	+ 0,45	+ 0,46	<u>- 1,50</u>	<u>- 2,06</u>	<u>- 0,65</u>	<u>- 1,42</u>	<u>+ 5,87</u>	+ 0,51	<u>+ 1,35</u>	<u>- 1,28</u>	<u>+ 0,69</u>
4,72	+ 4,30	+ 5,30	-12,58	+ 8,47	- 0,51	- 2,93	+38,00	+ 4,88	+ 3,24	+26,10	+16,50

Substanz	I	II	
α -Abs	+ 0,04	0,35	(0,20)
Ala	+ 0,01	1,51	(0,44)
Arg	+ 0,17	0,33	(0,12)
Asp	+ 0,10	0,33	(0,14)
Cys-SO ₃	+ 0,27	0,46	(0,19)
Glu-NH ₂	+ 1,47	4,26	(3,31)
Asp-NH ₂			
Ser			
Glu	+ 0,48	1,30	(0,25)
Gly	+ 1,04	1,32	(0,42)
Harnstoff	- 1,20	28,54	(10,34)
His	+ 0,14	0,50	(0,56)
Ileu	+ 0,04	0,34	(0,09)
Leu	+ 0,39	0,69	(0,20)
Lys	+ 0,51	0,67	(0,12)
Met	+ 0,09	0,50	(0,14)
Orn	+ 0,15	0,36	(0,11)
Phe	- 0,02	0,52	(0,14)
Pro	+ 0,24	1,65	(0,38)
Ser	+ 0,83	0,98	(0,37)
Taurin	+ 0,09	0,27	(0,15)
Thr	+ 0,25	1,10	(0,72)
Tyr	+ 0,05	0,48	(0,15)
Val	+ 0,06	1,34	(0,36)
α -Amino-N	+ 4,21	8,18	

Tabelle 5 :

Spalte I : Durchschnittliche Aminosäureaufnahme (+) oder -abgabe des Gehirns in $\mu\text{Mol}/100 \text{ g}$ Gewebe und Minute bei sämtlichen untersuchten Patienten.

Spalte II : Durchschnittlicher Aminosäureaustausch (gleich durchschnittliche Aminosäurebilanz ohne Berücksichtigung des Vorzeichens, s. Text) in $\mu\text{Mol}/100 \text{ g}$ Gewebe und Minute. Die in Klammern aufgeführten Werte geben dazu die maximale methodische Irrtumsmöglichkeit wieder. Man setzt dabei die Annahme voraus, der venöse Wert habe sich bei allen untersuchten Patienten um das Doppelte der methodischen Fehlerbreite vom arteriellen Wert infolge methodischer Mängel unterschieden. Der auf diese Weise rechnerisch ermittelte Wert beträgt bei den wichtigsten Substanzen weniger als 1/3 des tatsächlich ermittelten durchschnittlichen Austausches.

Substanz	n	b_{xy}	b_{yx}	r	2α
α -Abs	16	0,093	1,054	0,312	
Ala	24	0,359	0,195	0,265	
Arg	11	0,119	0,954	0,338	
Asp	8	-0,032	-0,233	0,086	
Cys-SO ₃	14	-0,090	-0,643	0,240	
Glu-NH ₂ Asp-NH ₂ Ser	23	0,863	0,075	0,254	
Glu	24	-0,208	-0,100	0,144	
Gly	24	0,435	0,539	0,484	0,05
Harnstoff	23	-0,227	-0,000	0,009	
His	12	-0,024	-0,093	0,047	
Ileu	22	0,125	1,514	0,435	0,05
Leu	22	0,352	1,068	0,613	0,01
Lys	13	0,512	1,078	0,742	0,01
Met	18	0,016	0,064	0,032	
Orn	12	0,091	1,848	0,410	
Phe	21	0,020	0,564	0,107	
Pro	22	0,486	0,346	0,410	0,10
Ser	4	0,787	1,167	0,958	0,05
Taurin	23	-0,009	-0,376	0,059	
Thr	24	0,341	0,454	0,393	0,10
Tyr	21	0,017	0,109	0,044	
Val	23	0,593	0,503	0,546	0,01
α -Amino-N	19	1,138	0,033	0,061	

Tabelle 6 :

Statistische Beziehungen zwischen den Austauschgrößen der einzelnen Aminosäuren und der Hirndurchblutung.

Wiedergegeben sind die jeweilige Zahl der Bestimmungen (n), die Regressionskoeffizienten b_{xy} ($\mu\text{Mol}/\text{ml}$) und b_{yx} ($\text{ml}/\mu\text{Mol}$), der Korrelationskoeffizient r und die Signifikanz des Korrelationskoeffizienten gegen Null unter Annahme beidseitiger Sicherheitsschwellen 2α . Für die Aminosäuren Glycin, Isoleucin, Leucin, Lysin, Prolin, Serin, Threonin und Valin ergibt sich eine mehr oder weniger signifikante Beziehung zwischen beiden Größen.

Herrn Priv.Doiz. Dr. H.G.Knauff danke
ich herzlich für die freundliche Über-
lassung des Themas und den mir jeder-
zeit gewährten Rat bei der Abfassung
der Arbeit.

L e b e n s l a u f

Am 11. Dezember 1936 wurde ich als zweites von drei Kindern des selbständigen Dekorationsmalermeisters Wenzel Miller und seiner Ehefrau Julia Miller in Kaiserswalde im Kreise Schluckenau im Sudetenland geboren. Mein Vater fiel 1943 an der Ostfront. Die Volksschule besuchte ich in Kaiserswalde, nach unserer Vertreibung 1945 in Zitzschen im Kreise Merseburg und ab 1950 in Leipzig. Hier war ich von 1951 bis 1955 Schüler der Max-Klinger-Oberschule, die ich mit dem Abitur abschloß. Da ich keine Zulassung zum Medizinstudium erhielt, folgte eine 1-jährige Tätigkeit als Krankenpfleger am St. Elisabeth-Krankenhaus in Halle a.d. Saale. Nach nochmaliger Ablehnung meines Studiengesuches ging ich 1956 in die Bundesrepublik. Im Frühjahr 1957 legte ich die geforderte Ergänzungsprüfung zum Sowjetzonenabitur ab und begann mit dem Sommersemester 1957 das Studium der Medizin an der Universität Tübingen. Während der ersten beiden Semester war ich gleichzeitig Mitglied des Leibniz-Kollegs. Seit 1959 gehöre ich dem Cusanuswerk an, dessen Stipendiat ich war. Im Anschluß an das Wintersemester 1959/60 legte ich die ärztliche Vorprüfung mit der Gesamtnote "Sehr gut" ab. Die klinischen Fächer studierte ich an der Universität München. Hier begann ich im Herbst 1960 an der II. Medizinischen Klinik mit den Experimenten zur Dissertationsarbeit. Im Juni 1963 schloß ich das Studium mit dem Staatsexamen mit der Note "Sehr gut" ab. Nach Ableidung der Medizinalassistentenzeit erhielt ich im September 1965 die ärztliche Approbation.

